Aus der Abteilung für klinische Neurophysiologie
(Leiter: Professor Dr. St. Kubicki)
der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Klinikum Westend
(Direktor: Professor Dr. G. A. Neuhaus)

DAS ELEKTRONYSTAGMOGRAMM (ENG) UNTER FENTANYL, LORFAN UND PENTAZOCIN ÜBER DÄMPFENDE, MORPHINANTAGONISTISCHE UND EXZITATORISCHE PHÄNOMENE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jutta Haas
Berlin
1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547205_0025

Aus der Abteilung für klinische Neurophysiologie
(Leiter: Professor Dr. St. Kubicki)
der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Klinikum Westend
(Direktor: Professor Dr. G. A. Neuhaus)

Das Elektronystagmogramm (ENG) unter Fentanyl, Lorfan und Pentazocin

Über dämpfende, morphinantagonistische und exzitatorische Phänomene

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jutta Haas
Berlin

Referent: Professor Dr. St. Kubicki

Korreferent: Professor Dr. W. Götze

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 14.7.1971

A. Einleitung und Zielsetzung..... 5

B. Material und Methodik..... 9

C. Ergebnisse

1. Bestimmung der idealen Drehzeit..... 14

2. Leerversuch/Fentanyl..... 48

Zusammenfassung der Versuchsgruppe..... 69

3. Fentanyl/Lorfan..... 76

Zusammenfassung der Versuchsgruppe..... 101

4. Fentanyl/Pentazocin..... 104

Zusammenfassung der Versuchsgruppe..... 133

5. Leerversuch/Pentazocin..... 135

Zusammenfassung der Versuchsgruppe..... 146

D. Diskussion..... 148

E. Zusammenfassung..... 165

Literaturverzeichnis..... 167

Mit der Entwicklung des Fentanyls (N-2-phenäthyl-4-N-propionyl-anilinopiperidin) kam ein sehr starkes, relativ kurz wirkendes Analgetikum auf den Markt, das einige neurophysiologische und damit verbundene elektroenzephalographische Besonderheiten zeigte. Diese wurden schon 1961 von INGVAR u. NILSSON für das dem Fentanyl verwandte Phenopyridin beschrieben. Sie berichteten über bemerkenswert stabile α-Grundrhythmen während der Anästhesie, die weder durch Schmerzreize, noch durch anderweitige Stimulationen in Richtung auf eine Desynchronisation zu aktivieren waren. Die Patienten waren völlig schmerzunempfindlich, aber wach und in der Lage, auf Fragen adäquat zu antworten. INGVAR u. NILSSON schlossen daraus, daß das Phenopyridin selektiv nur jene Stammhirnanteile blockiere, die die Schmerzperzeption betreffen.

DE CASTRO u. MUNDELEER bildeten dagegen 1962 Kurvenstücke ab, die unmittelbar nach der Injektion von Fentanyl eine δ-Periode zeigten. Erst anschließend trat der von INGVAR u. NILSSON beschriebene stabile α-Grundrhythmus zutage. Eine Interpretation ihrer Kurven nahmen die Autoren nicht vor.

1964 bestätigten KUBICKI u. ZADECK und später KUBICKI u. STÖLZEL diese Befunde. Sie konnten zeigen, daß dieser δ-Rhythmus eine Dauer von etwa 15 Minuten hatte und interpretierten die Frequenzverlangsamung im Sinne einer stammhirndämpfenden, hypnotischen Komponente des Fentanyls. Die Geschwindigkeit des Auftretens des δ-Grundrhythmus bereits 25 Sekunden nach der intravenösen Injektion von Fentanyl spräche gegen einen Sauerstoffmangeleffekt, auch weil der δ-Grundrhythmus trotz künstlicher Ventilation bestehen blieb. In einer späteren Untersuchung (1970) konnten

die beiden Autoren die zentral dämpfenden, hypnotischen Effekte auch mit somato-sensorisch evozierten kortikalen Potentialen nachweisen. Sie kamen zu der Ansicht, daß Fentanyl in der ersten Phase zu einer ausgedehnten Dämpfung der Stammhirnfunktionen führe (δ-Phase), die später in eine Phase einer selektiven Blockade einiger mesenzephaler Strukturen überginge (stabiler, unmodulierbarer α-Grundrhythmus).

Gewisse Gegensätze ergaben sich durch die Beobachtungen von NILSSON u. INGVAR (1966), sowie FREEMAN u. INGVAR (1967), die unter Fentanyl eine Vermehrung der kortikalen Durchblutung, eine Zunahme der mittleren EEG-Frequenz und das Auftreten von epileptischen Mustern sahen und diese als e x z i t a t o r i s c h e Phänomene werteten. Transiente exzitatorische Phänomene beobachteten aber auch KUBICKI u. STÖLZEL 1967 im Verhalten des postrotatorischen Nystagmus unter Fentanylapplikation. Solche exzitatorischen Steigerungen des postrotatorischen Nystagmus traten sowohl unmittelbar nach der Injektion als auch nach Abklingen der hypnotischen Komponente auf. Da insbesondere hypnotisch unwirksame Dosen exzitatorische Phänomene bewirkten, wurde die Frage aufgeworfen, ob exzitatorische bzw. inhibitorische hypnotische Stammhirnphänomene des Fentanyls nicht evtl. auch abhängig von der Dosis und der Applikationsgeschwindigkeit seien.

KUBICKI u. STÖLZEL berichteten 1966 auf dem 3. Bremer NLA-Symposion, daß in der von ihnen als hypnotisch bezeichneten Anfangsphase der NLA auch der Nystagmus blockiert wird. Es handelte sich um erste orientierende Untersuchungen, die neben den schon erwähnten exzitatorischen Phänomenen

vor allem zeigten, daß sowohl der per- als auch der postrotatorische Nystagmus unter Applikation von 0,075 bzw. 0,1 mg Fentanyl annähernd bzw. vollständig verschwanden. Die Autoren verwandten bei ihren vestibulären Reizungen sehr inkonstante Drehzeiten, obwohl sie eingangs darauf verwiesen, daß zwischen der Dauer des postrotatorischen Nystagmus und der Dauer der vestibulären Reizung eine gewisse Beziehung bestand.

Zu den Voraussetzungen einer solchen Untersuchung gehört deshalb zunächst einmal die Klärung des Verhältnisses zwischen Drehdauer und Dauer des postrotatorischen Nystagmus. Es gilt zu klären, ob feste Beziehungen zwischen diesen Parametern bestehen und welchen Funktionen der Anstieg des postrotatorischen Nystagmus bei Verlängerung der Drehdauer und bei konstanter Winkelgeschwindigkeit folgt, einer linearen oder exponentiellen etc.. Ziel dieser Untersuchung ist es, eine "ideale" Drehzeit zu bestimmen, die bei den nachfolgenden Versuchen als Standarddrehzeit zugrundegelegt werden kann.

Im zweiten Abschnitt unserer Versuche soll der von KUBICKI u. STÖLZEL beschriebene dämpfende Einfluß des Fentanyls auf den postrotatorischen Nystagmus einer kritischen Betrachtung unterzogen werden. Insbesondere soll auch auf die initialen, also unmittelbar nach Fentanylgabe, und sekundären nach der spontanen Normalisierung auftretenden exzitatorischen Abschnitte geachtet werden.

In einem dritten Abschnitt soll untersucht werden, wie die stammhirndämpfende Wirkung des Fentanyls auf den postrotatorischen Nystagmus durch den Morphinantagonisten

Lorfan aufgehoben wird. In diesem Zusammenhang soll auch die Wirkung des Pentazocins getestet werden. Das Pentazocin ist ein langwirkendes, wenn auch schwächeres Analgetikum als Morphin (DE CASTRO), das auch eine morphinantagonistische Wirkung entfalten soll. Unsere Untersuchungen zielen darauf ab, zu sehen, ob diese Wirkung dem des Lorfan ähnelt, ob exzitatorische Phänomene auftreten und ob sich auch dämpfende, schlaffördernde Zeichen registrieren lassen, wie sie von DE CASTRO und P. VIARS beschrieben wurden.

B. Material und Methodik

1. Versuchstiere

Die Versuche wurden an Kaninchen verschiedener Rassen, unterschiedlichen Gewichts (zwischen 5 und 6 kg) und beiderlei Geschlechts vorgenommen. Die Tiere wurden in 5 Versuchsgruppen eingeteilt. Die gleichen Tiere wurden an verschiedenen Tagen und in verschiedenen Versuchsgruppen wieder verwendet. Insgesamt wurden 32 Versuche durchgeführt, die Einteilung in die einzelnen Versuchsgruppen wird am Ende des Kapitels beschrieben.

2. Techniken

Das Elektronystagmogramm wurde mit Stahlnadelelektroden abgeleitet, die beiderseits vom lateralen Augenwinkel aus so in die Orbita eingestochen wurden, daß sie neben den Bulbi zu liegen kamen.

Die EEG-Ableitungen erfolgten nach der Methode von SCHAEFER und KUBICKI mit in die Schädelkalotte eingeschraubten nicht-isolierten Silberelektroden. In Lokalanästhesie wurde ein 4 x 3 cm großer Kopfhautlappen ausgeschnitten und nach sorgsamer Entfernung des Periostes Löcher 5 mm neben der Sutura sagittalis und jeweils in 5 mm Abstand voneinander in die Kalotte gebohrt und Silberelektroden eingeschraubt. Die erste Elektrode saß beiderseits jeweils 2 mm vor der Sutura coronaris. Zum Schutz von Kalotte und Elektroden wurde der skalpierte Schädelteil mit einer Paladur-Schicht ausgegossen.

Die Ableitung des EKG erfolgte mit Stahlnadelelektroden, welche beiderseits unter der Scapula plaziert wurden.

3. Apparaturen

Die Registrierung aller Meßwerte erfolgte auf einem 8-Kanal-EEG-Gerät der Firma SCHWARZER.

Die Registrierung des EEG erfolgte im Rahmen dieser Untersuchungen als Kontrolle für die Wirkung des Fentanyl, Lorfan und Pentazocin auf das Zentralnervensystem. Auf eine Frequenzanalyse mußte verzichtet werden, da die Möglichkeit zu technischen Analyseverfahren nicht bestand und die überaus mühselige v i s u e l l e Analyse diese Arbeit in einer Nebenfrage ganz ungebührlich belastet hätte.

Die EKG-Registrierung erfolgte ebenfalls aus Kontrollgründen, um den Einfluß der Rotation und der einzelnen Pharmaka auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus abzulesen.

Die Drehung der Versuchstiere wurde auf einer eigens dazu früher in unserer Abteilung konstruierten Apparatur vorgenommen. Die genaue Beschreibung der Mechanik dieses Apparates findet sich in einer Arbeit von KUBICKI und SCHAEFER. Diese Maschine besteht aus einer elektrisch angetriebenen Schwungscheibe, welche mit Schleifringen versehen und auf deren Achse eine Eisenschiene horizontal montiert ist, die eine Wanne trägt, in der das Versuchstier befestigt wird. Über die Schleifringe und Schleifkontakte können bioelektrische Vorgänge von dem in der Wanne befestigten Versuchsobjekt während der Drehung außerhalb des

drehenden Systems graphisch registriert werden. Die Umdrehungsgeschwindigkeit lag zwischen 60 und 90 Umdrehungen pro Minute, das entspricht einer Winkelgeschwindigkeit von 360 - 540°/sec. Nach Befestigung der Tiere in der Wanne wurde zunächst in Ruhestellung EEG und EKG mit Hilfe eines SCHWARZER-8-Kanal-Gerätes registriert. Dann wurde mit den Drehungen begonnen. Die Drehungen erfolgten bei einigen Tieren im Leerversuch sowohl rechts als auch links herum.

4. Medikamente und Dosierungen

Die verschiedenen Pharmaka (Fentanyl, Pentazocin, Lorfan) wurden in eine Ohrvene injiziert. Dabei wurde das Ohr am Wannenrand befestigt und die Kanüle während der Drehungen im Ohr belassen.
Menge der injizierten Pharmaka:
Fentanyl wurde in relativ hohen Dosen von 0,075 - 0,1 mg angewandt, um einen eindeutigen hypnotischen Effekt zu erzielen. Untersuchungen von KUBICKI und STÖLZEL ergaben, daß bei Applikation von 0,05 mg Fentanyl i. v. kein eindeutiger dämpfender Effekt auf den postrotatorischen Nystagmus nachzuweisen war.
Lorfan wurde konstant und jeweils 2 mg i.v. verabreicht.
Pentazocin kam in verschiedener Dosierung von 9,15 und 21 mg zur Anwendung.Die geringere Dosierung wurde gewählt, weil bei 21 mg und auch anfangs bei 15 mg generalisierte Krampfanfälle beobachtet wurden.

Injektionsgeschwindigkeit:
für Fentanyl durchschnittlich 6 Sekunden,
für Lorfan 4 - 5 Sekunden,
für Pentazocin mindestens 30 Sekunden wegen der stark exzitatorischen Wirkung des Pharmakons mit der

Gefahr der Auslösung generalisierter Krampfanfälle und kardialer Störungen.

5. Drehzeiten

Die Drehzeiten im Leerversuch, also ohne Medikament, wurden unterschiedlich gewählt. Die Drehzeit bei der Untersuchung der Wirkung der einzelnen Pharmaka auf den postrotatorischen Nystagmus betrug konstant 10 Sekunden und alle 20 Sekunden erfolgte eine Drehung.

6. Versuchsgruppeneinteilung

6.1.	Bestimmung der idealen Drehzeit	: 11 Tiere
6.2.	Fentanyl i. v.	: 5 Tiere
6.3.	Fentanyl i. v. / Lorfan i. v.	: 6 Tiere
6.4.	Fentanyl i. v. / Pentazocin i. v.	: 5 Tiere
6.5.	Pentazocin i. v.	: 5 Tiere

Ad 6.1.

Die Tiere wurden, beginnend mit einer Drehdauer von 2 Sekunden mit Folgen aufsteigender und danach absteigender Drehzeiten mit und entgegen dem Uhrzeigersinn gedreht. Diese Folgen wurden mehrfach wiederholt. Die Steigerung der Drehzeiten betrug, von einigen Ausnahmen abgesehen, jeweils 2 Sekunden, also 2, 4, 6 Sekunden etc. und von einer Drehdauer von 20 Sekunden ab jeweils 5 Sekunden, also 20, 25, 30 Sekunden etc..

Ad 6.2.

In dieser Gruppe wurde den Tieren 0,1 mg Fentanyl i. v. injiziert, um die zentrale Dämpfung und die spontane Normalisierung der vestibulären Reizantwort

(Nystagmus) zu prüfen. In dieser Versuchsgruppe wurde jedes Tier vor Applikation von Fentanyl mit Folgen auf- und absteigender Drehzeiten gedreht und der individuelle Normalwert des postrotatorischen Nystagmus bei der optimalen, in Punkt 6.1. ermittelten, Drehzeit von 10 Sekunden Dauer bestimmt.

Ad 6.3.

Nachdem der Zeitpunkt der spontanen Normalisierung des Nystagmus nach Fentanylapplikation ermittelt worden war (Punkt 6.2.), wurde die morphinantagonistische Wirkung des Lorfan durch intravenöse Injektion zum Zeitpunkt der vollen Entfaltung der hypnotischen Komponente inclusive der inhibitorischen Wirkung des Fentanyls auf den Nystagmus geprüft. Hier, wie auch in den folgenden Versuchsgruppen, wurde vor Applikation der verschiedenen Pharmaka bei jedem Tier der Wert des postrotatorischen Nystagmus durch mehrere Beschleunigungsreize bei der optimalen Drehzeit von 10 Sekunden Dauer bestimmt.

Ad 6.4.

Bei dieser Versuchsgruppe wurde statt Lorfan Pentazocin i. v. injiziert. Die applizierte Menge Pentazocin betrug 9, 15 und 21 mg. Die Injektionsgeschwindigkeit mußte wegen exzitatorischer Nebeneffekte, insbesondere auf die Herzaktion, gegenüber dem Lorfan wesentlich verlangsamt werden und betrug zwischen 30 und 80 Sekunden.

Ad 6.5.

Bei diesen Tieren wurden ausschließlich 9 mg Pentazocin i. v. injiziert. Die Injektionsgeschwindigkeiten lagen mit 14 bis 37 Sekunden z. T. unter der als untere Toleranzzeit ermittelten Injektionszeit von etwa 30 Sekunden.

C. Ergebnisse

6.1. Bestimmung der idealen Drehzeit

Der Versuch mit ansteigenden Drehzeiten diente der Darstellung der Abhängigkeit der Dauer des postrotatorischen Nystagmus (pN) von der Dauer des vestibulären Reizes. Es wurden 7 Tiere in 11 Versuchen untersucht, wovon 5 Kaninchen sowohl unter Rechts- als auch unter Linksdrehung geprüft wurden, so daß unseren Berechnungen insgesamt 16 Einzelversuche zugrunde liegen.

Die Drehzeiten lagen im Bereich zwischen 2 und 60 Sekunden, wobei die Drehdauer durch den kritischen Wert des postrotatorischen Nystagmus limitiert wurde. Unter diesem kritischen Wert des postrotatorischen Nystagmus verstehen wir den erreichten Maximalwert, der sich auch bei größeren Drehzeiten nicht mehr wesentlich verändern ließ (Abb. 1). Alle Tiere verhielten sich so, daß bei kleineren ansteigenden Drehzeiten bis ca. 11 Sekunden sich die Werte für den postrotatorischen Nystagmus schnell veränderten (anstiegen), dann das Maximum erreichten und sich einer Asymptote näherten. Die gefundenen Meßergebnisse versuchten wir durch eine mathematische Funktion auszudrücken. Dabei ergab sich, daß die Tangenshyperbelfunktion $y = \tanh x$ als einfache mathematische Funktion optimal das Verhalten des postrotatorischen Nystagmus bei ansteigenden Drehzeiten wiedergibt (Abb. 2). Da allgemein biologische Verhaltensweisen durch e-Funktionen ausgedrückt werden, versuchten wir auch anfänglich, die gefundenen Ergebnisse mit Hilfe einer e-Funktion darzustellen. Das wäre auch möglich gewesen, jedoch nur mit

Hilfe einer komplizierten mathematischen Funktion, in der zusätzlich für jedes Tier ein individueller Faktor hätten eingefügt werden müssen. Um eine einheitliche einfache mathematische Funktion den Berechnungen zugrunde zu legen, haben wir deshalb auf die Tangenshyperbelfunktion zurückgegriffen. Diese Funktion erwies sich als für alle Tiere unter Berücksichtigung der Eigenheiten eines jeden einzelnen Tieres (tierspezifische unterschiedliche Werte des pN_{kr} (lies pN kritisch) und des D_{kr} = Individualkonstanten) gültig, ohne zusätzliche Faktoren einfügen zu müssen.
In den dargestellten Kurven verstehen wir unter pN_{kr} den Punkt des postrotatorischen Nystagmus, an welchem er seine stärkste Änderung erfahren hatte. Unter D_{kr} (D kritisch) verstehen wir den Punkt der Drehdauer, an dem pN_{kr} erreicht wurde. D_{kr} wurde in der Tangenshyperbelfunktion mit 2 festgesetzt, der Wert demnach für pN_{kr} mit 0,96 nach der Formel $y = \tanh x$ (aus ROTTMANN "Mathematische Funktionstafeln").

$y = \tanh x \qquad x = 2$

$y = \tanh 2$

$y = 0{,}96$

Die Asymptote lief auf der y-Achse durch den Punkt 1 bei der allgemeinen Darstellung der gebrauchten Funktion. Bei der Kurvendarstellung für die einzelnen Tiere wurde die Asymptote durch den kritischen Wert des postrotatorischen Nystagmus gelegt. Er wurde gleich 1 gesetzt, wobei es durchaus vertretbar war, aus der Annahme, daß die Versuchsgenauigkeit auch nicht größer ist als $\pm$ 4 %, die sich aus der Differenz 0,96 und 1 ergeben, zu vernachlässigen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei allen Versuchstieren der postrotatorische Nystagmus mit zunehmender Drehdauer einen kritischen Wert erreicht und dann konstant bleibt. Dabei konnten die gefundenen Werte allgemein durch eine Tangenshyperbelfunktion ausgedrückt werden, die ja letzten Endes auch nur eine abgewandelte e-Funktion darstellt.

Hyperbelfunktionen:

$$\sinh x = \frac{1}{2}(e^{x} - e^{-x})$$

$$\cosh x = \frac{1}{2}(e^{x} + e^{-x})$$

$$\tanh x = \frac{\sinh x}{\cosh x} = \frac{e^{x} - e^{-x}}{e^{x} + e^{-x}}$$

$$= \frac{1 - e^{-2x}}{1 + e^{-2x}}$$

Es gilt für die Tangenshyperbelfunktion:

$$f(0) = 0 \; ; \; \lim_{x \to \infty} f(x) = 1$$

Anstiegswinkel = 45°

Für unsere Versuche gilt:

$$pN_{kr} = c_1 \cdot \tanh c_2 \cdot D_{kr}$$

c_1 und c_2 = tierspezifische Größen, die Länge des kritischen postrotatorischen Nystagmus (c_1) und der kritischen Drehdauer (c_2) charakterisierend.
Wir hatten allgemein festgesetzt: $pN_{kr} = 1$, $D_{kr} = 2$, daher folgt aus der o. g. Formel:

$$\frac{pN_{kr}}{c_1} = 1 \quad \curvearrowright \quad pN_{kr} = c_1$$

(daraus folgt)

$$D_{kr} \cdot c_2 = 2 \quad \curvearrowright \quad c_2 = \frac{2}{D_{kr}}$$

Der $\bar{x}$-Wert der gefundenen kritischen pN-Werte aller Tiere lag bei 10,65 Sekunden (Tabelle 1). Unter Berücksichtigung der einzelnen tierspezifischen Meßergebnisse haben wir ermittelt, daß der pN bei einer Drehdauer von etwa 10 Sekunden seine größte Änderung erfahren hat und sich danach schnell seinem kritischen Wert nähert. Das hat Bedeutung für die folgenden Versuche, in denen der Einfluß bestimmter Pharmaka auf den pN geprüft werden soll. Dazu verwendeten wir den Wert von 10 Sekunden Drehdauer, da von ihm zu erwarten ist, daß bei einer Versuchsgruppe im Durchschnitt der pN seinen stärksten Anstieg erreicht hat - sich also nicht mehr wesentlich ändert - und somit konstante Versuchsbedingungen eingehalten werden. In den folgenden Abbildungen wurden die Werte für den pN der einzelnen Tiere tabellarisch erfaßt und die dazugehörige Kurve dargestellt.

Zeichenerklärung:

⊙ = aufgetragener pN-Wert,
◉ = zwei gleiche pN-Werte,
◉ = drei gleiche pN-Werte.

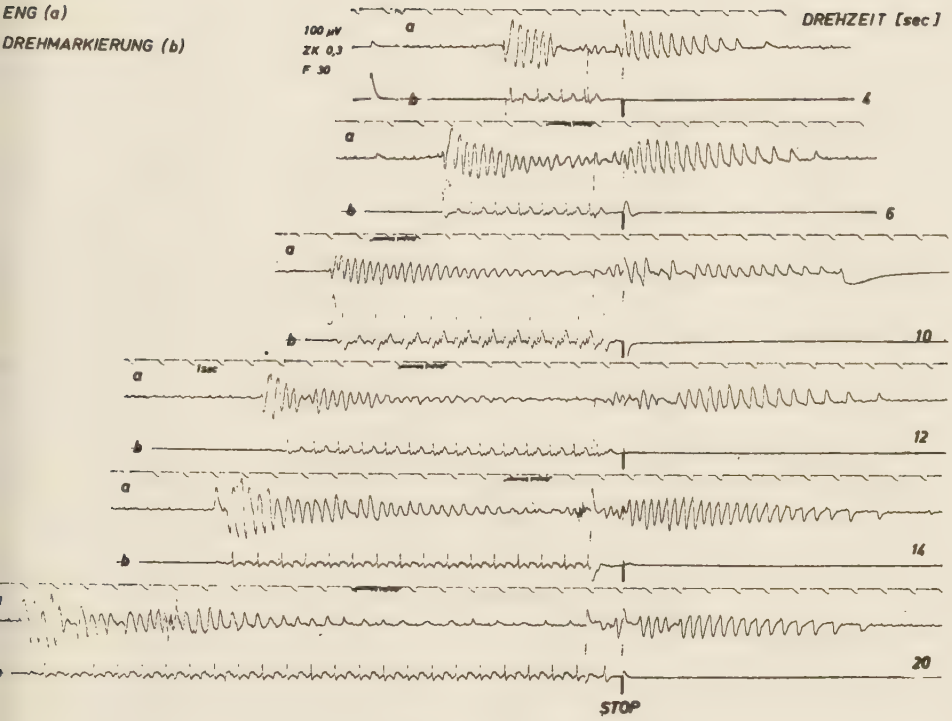


Abb. 1

Beispiel für das Verhältnis von Drehzeit und postrotatorischem Nystagmus (pN).
Bis zu einer Drehzeit von 12 sec nimmt der pN deutlich zu (von knapp 5 bis auf knapp 9 Sekunden). Bei weiter steigenden Drehzeiten bleibt der pN annähernd konstant.

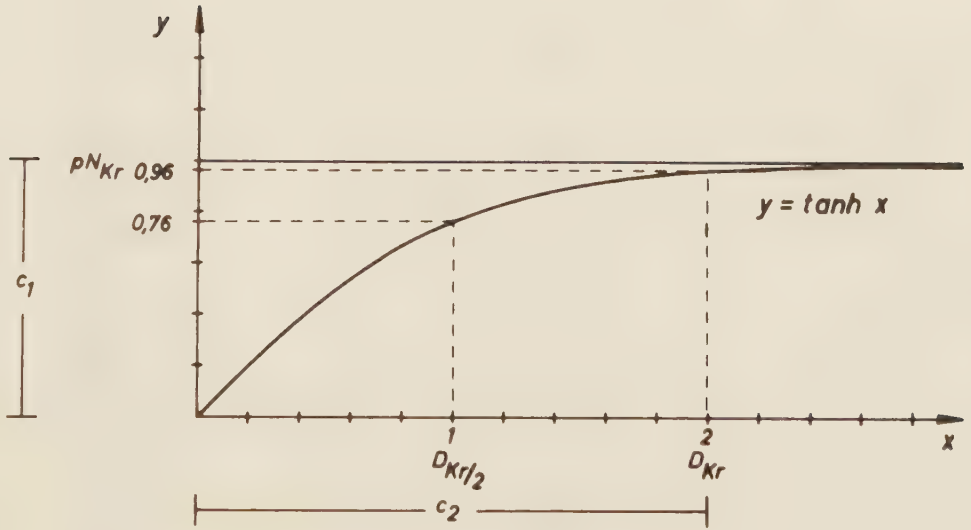


Abb. 2

Allgemeine Darstellung der Tangenshyperbelfunktion unter Berücksichtigung der Individualkonstanten c_1 und c_2 (Erläuterungen im Text Seite 14 - 17).

Tier-Nr.		c_1	c_2	$c_1 \cdot c_2$	D_{Kr}	$c_2 D_{Kr}$
1	rechts	13	0,0769	0,9997	26	1,9994
3.69	links	10	0,0666	0,6666	30	1,998
4.69		8	0,0800	0,5600	25	2,000
1	rechts	9	0,1250	1,1250	16	2,000
.69	links	85	0,1053	0,8951	19	2,001
2	rechts	11	0,1000	1,1000	20	2,000
4.69	links	11	0,0833	0,9163	24	1,9992
2. 6.69		9	0,0909	0,8181	22	1,9998
5 7.69		6	0,1250	0,7500	16	2,000
4.69	rechts	16	0,0769	1,2304	26	1,9994
	links	16	0,0714	1,1424	28	1,9992
4.69	rechts	9	0,1176	1,0584	17	1,9992
	links	11	0,0909	0,9999	22	1,9998
5.69		15	0,0625	0,9375	32	2,000
1 1069		10	0,1000	1,0000	20	2,000
1 11.69		8	0,1666	1,3328	12	1,9992

$\bar{x}$ = 1o,65 $\bar{x}$ = 22

Tab. 1

Zusammenfassende Darstellung der kritischen pN- Werte und der kritischen Drehdauer für die einzelnen Tiere mit Berechnung der Mittelwerte für pN_{Kr} und D_{Kr} .

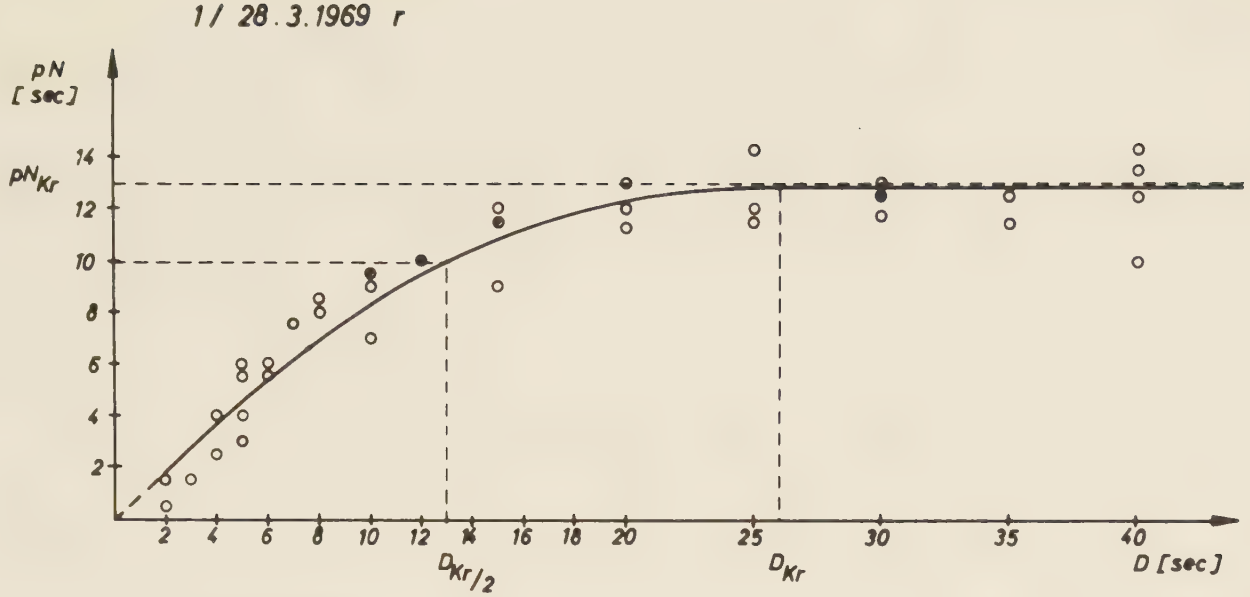
Zum Verständnis der Berechnungen ist der Vergleich mit Abb. 2, S. 19 und den Erläuterungen im Text auf Seite 16 und 17 notwendig.

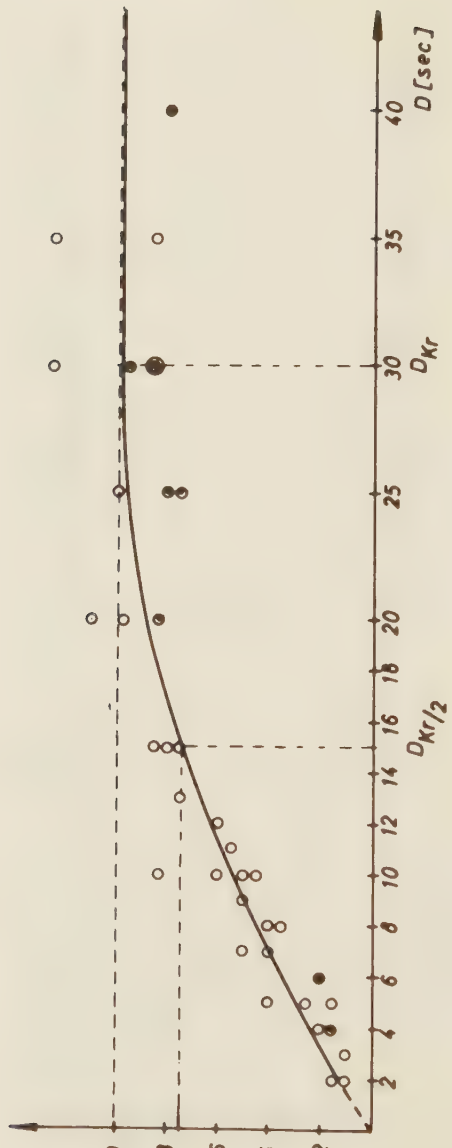
1 / 28.3.1969

Tondauer [sec]	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15	20	25	30	35	40	45
PN [sec] ↻ rechts	0,5 1,5	1,5	2,5 4	6,5 3 4 5,5	5,5 6	7,5	8 8,5		7 9 9,5 9,5		10 10		12 11,5 11,5 9	13 12 11,25	14,25 12 11,5	13 12,5 12,5 11,75	11,5 12,5	14,5 12 12,5 13,5	12 10,5 10
PN [sec] ↻ li. KS	1,5 1	1	2 1,5 1,5	1,5 2,5 4	2 2	4 5	3,5 4	5	8,25 5 4,5 6	5,5	6	7,5	8 7,5 8,5	11 8,25 8,25 9,75	8 7,5 7,5 8 10	12,5 9,5 8,5 8,5 9,5	12,5 8,5	8 8	

Zeichenerklärung:

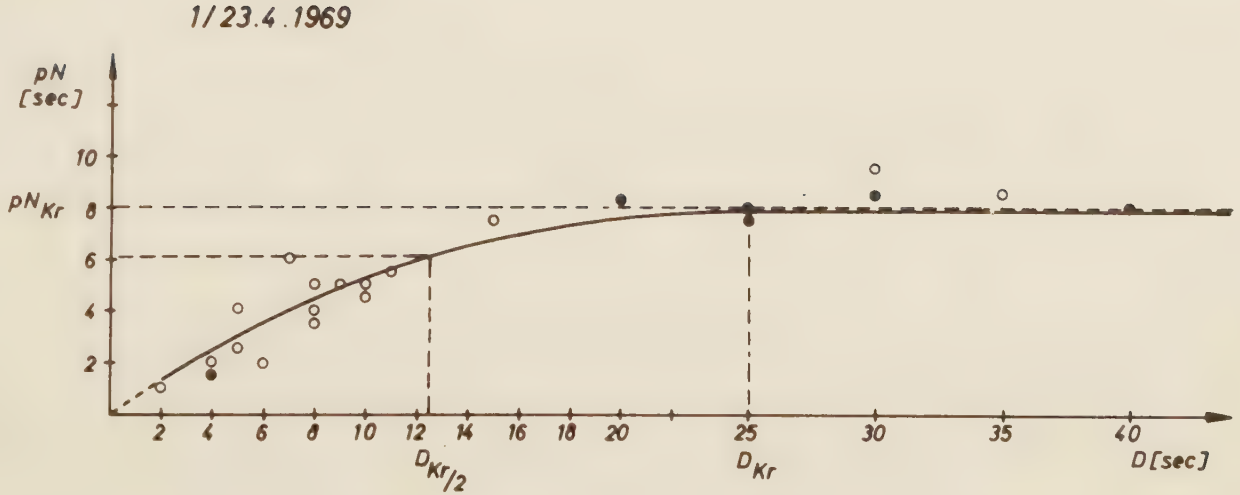
↻ = Drehrichtung
1/ = Tiernummer
28.3.1969 = Versuchsdatum


1 / 28.3.1969 r
pN [sec]
pN_Kr
14
12
10
8
6
4
2
2
4
6
8
10
12
16
18
20
25
30
35
40
D_Kr/2
D_Kr
D [sec]


1 / 28.3.1969 1
pN [sec]
pN_Kr
10
8
6
4
2
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
25
30
35
40
D [sec]
D_Kr
D_Kr/2

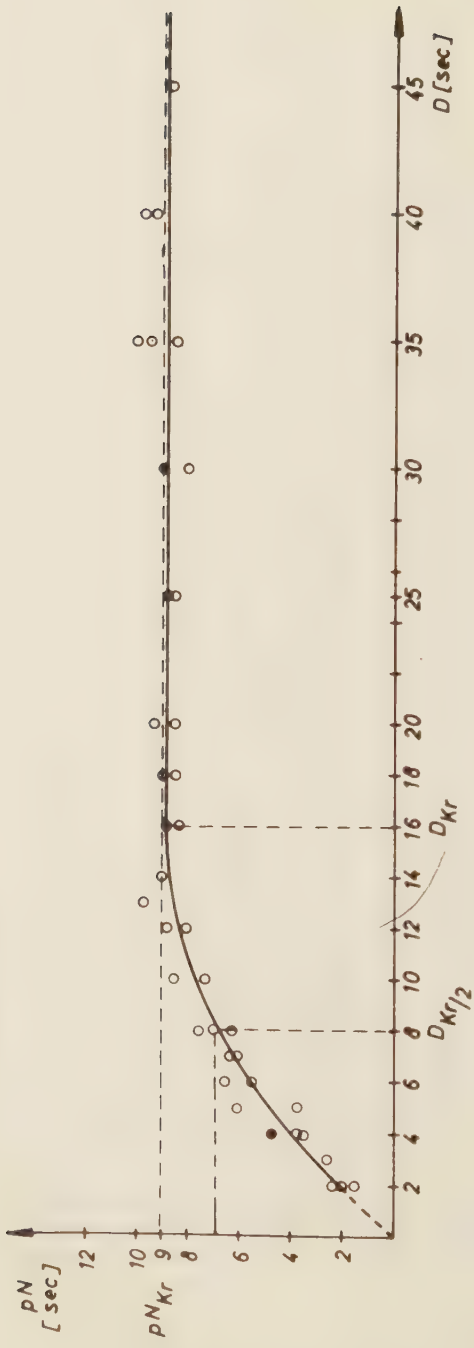
1 / 23.4.1969

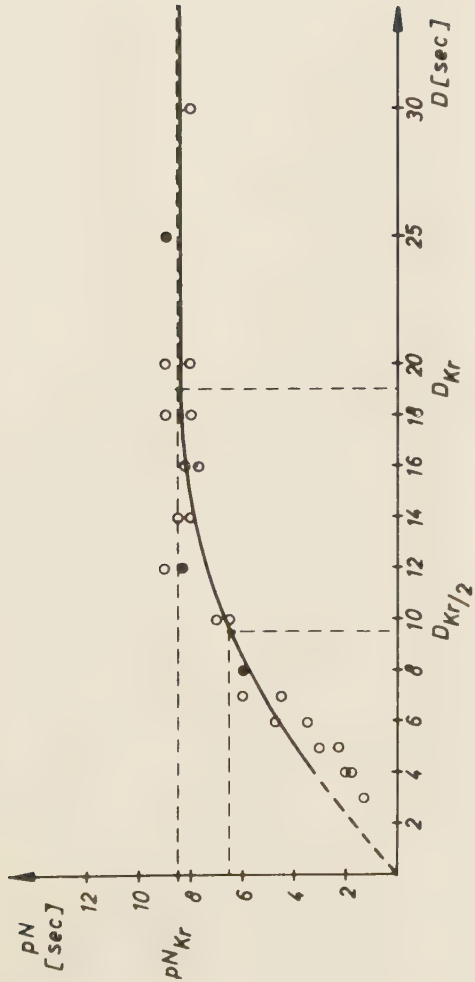
Drehdauer [sec]	2	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	20	25	30	35	40				
	1	2	2,5	3	6	3,5	5	5	5,5	6	7,5	8,25	7,5	9,5	8,5	8				
		1,5	4	3,5		4		4,5				8,25	7,5	8,5		8				
DN [sec]		1,5				5							8	8,5						
													8							


1/23.4.1969
pN [sec]
10
pN_Kr
8
6
4
2
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
25
30
35
40
D_Kr/2
D_Kr
D[sec]

1/11.6.1969

Drehfrequenz [sec]	2	3	4	5	6	7	8	10	12	13	14	16	18	20	25	30	35	40	45
pN [sec] 2 rechts	1,5 2 2,25	2,5	3,5 4,75 3,75 4,75	3,75 6	5,5 6,5	6,25 6	6,25 7 7,5	7,25 8,5	8 8,75	9,75	9	8,75 8,25	9 8,5	8,5 9,25	8,5 8,75	8 9 9	9,5 9,5 10	9,75 9,25	8,25
pN [sec] 3 links		1,25 1,5	1,75 2	2,25 3	3,5 4,75	4,5 6	6 6	7 6,5	9 8,25 8,25		8,5 8	8,25 7,75	9 8	9 8	9 9	8			

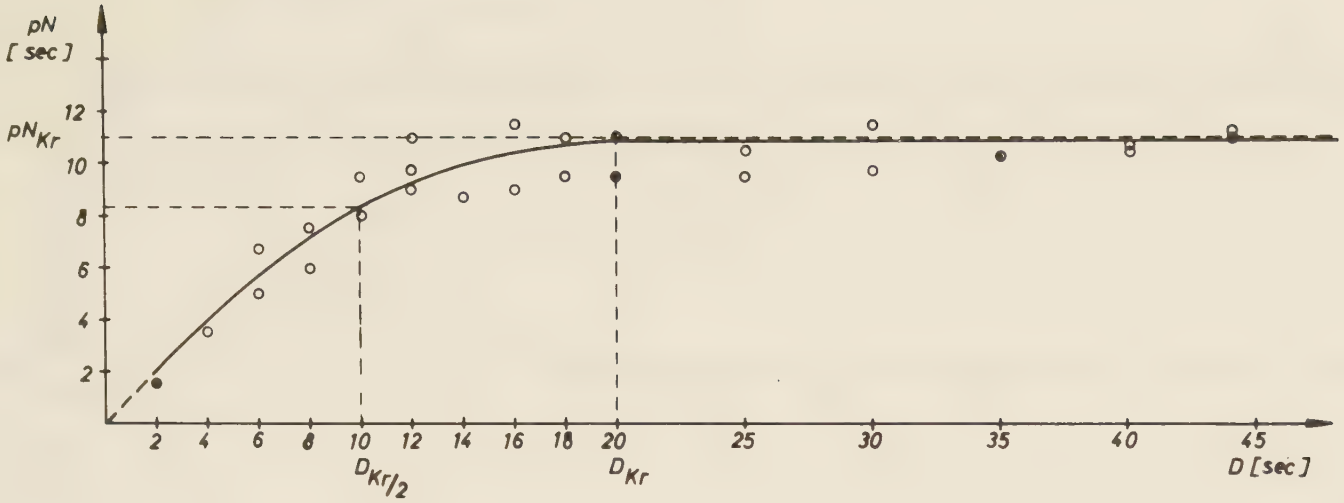

1/11.6.1969 r
pN [sec]
pN_Kr
12
10
9
8
6
4
2
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
25
30
35
40
45
D [sec]
D_Kr
D_Kr/2


1/11.6.1969 I
pN [sec]
pN Kr
12
10
8
6
4
2
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
25
30
D Kr/2
D Kr
D [sec]

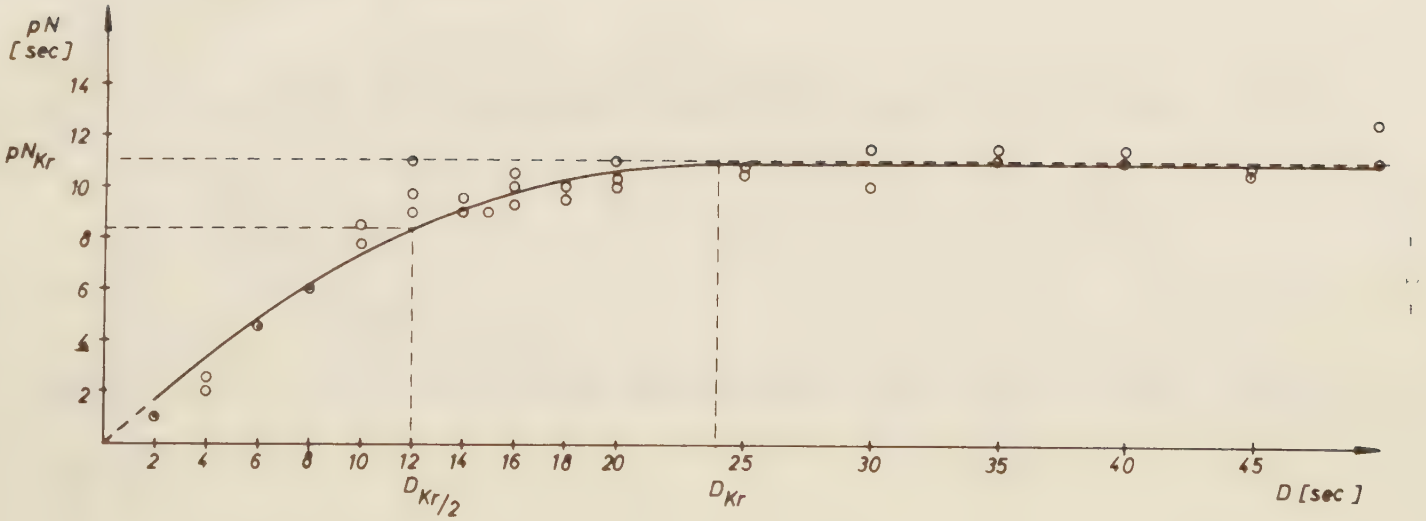
2 / 23.4.1969

Drehzahl [sec⁻¹]	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	25	30	35	40	45
pN [sec] 2 rechts	1,5 1,5	3,5	5 6,75	7,5 6	9,5 8	9,75 11 9	8,75	11,5 9	9,5 11	9,5 11 9,5	10,5 9,5	11,5 9,75	10,25 10,25	10,5 10,75	11,25 11
pN [sec] 1) links	1 1	2,5 2	4,5 4,5	6 6	8,5 7,75	10 8	9,5 9	10 10,5 9,25	10 9,5	11 10,25 10	10,5 10,75	11,5 10	11,5 11	11,5 11	10,75 10,5

2/23.4.1969 r


pN
[sec]
pN_Kr
12
10
8
6
4
2
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
25
30
35
40
45
D_Kr/2
D_Kr
D [sec]

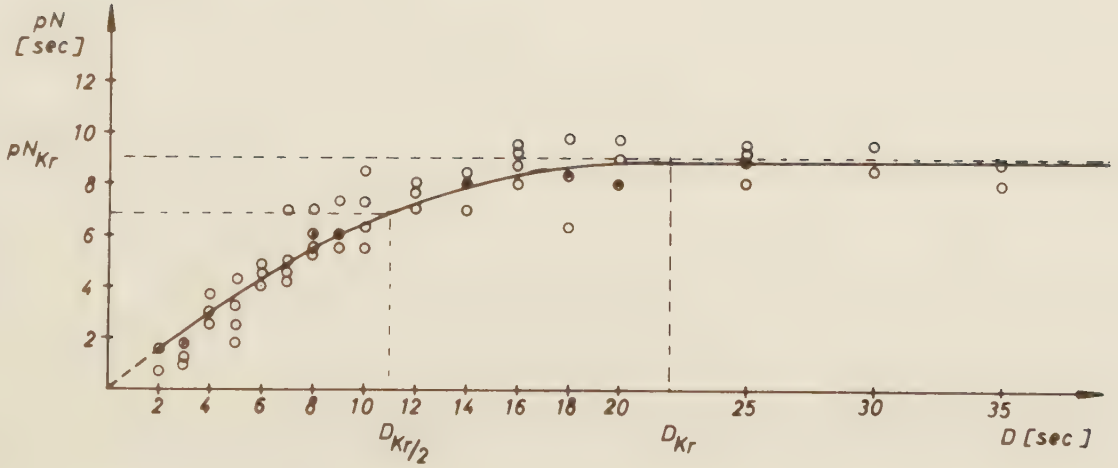
2/23.4.1969 I


pN
[sec]
14
12
pN_Kr
10
8
6
4
2
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
25
30
35
40
45
D_Kr/2
D_Kr
D [sec]

2 / 19.6.1969

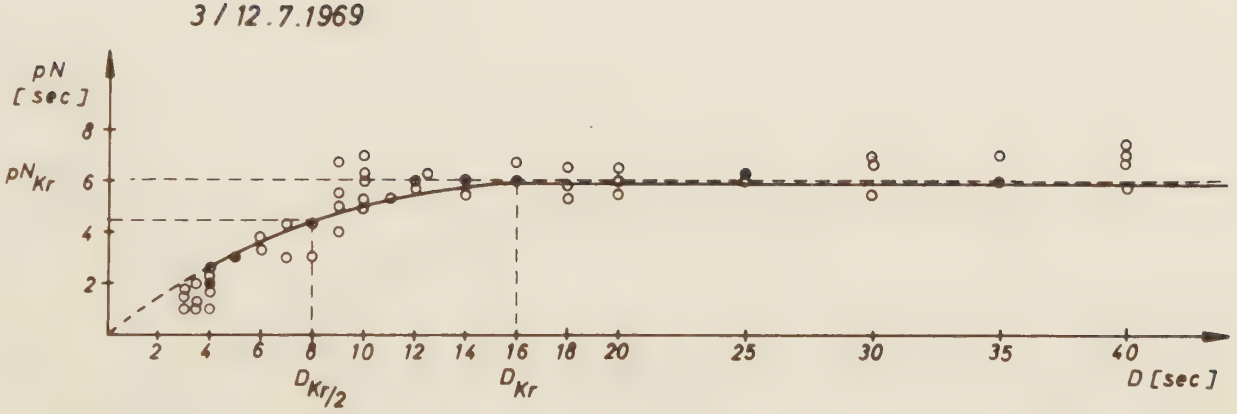
Drehdauer [sec]	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20	25	30	35
pN [sec]	1,5	1,75	3,75	4,25	4,5	4,5	5,25	6	8,5	7,25	8	9,5	8,25	9	9	8,5	8,75
	0,75	1,75	3	1,75	4,75	7	7	7,25	7,25	7	8,5	8,75	9,75	9,75	9,25	9,5	8
		1,25	2,5	2,5	4	4,25	5,5	5,5	5,5	8	7	8	8,25	8	9,5		
		1		3,25	4,75	5	6	6	6,25		8	9,25	6,25	8	8		
							6										

2 / 19.6.1969


pN
[sec]
12
10
pN_Kr
8
6
4
2
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
25
30
35
D_Kr/2
D_Kr
D [sec]

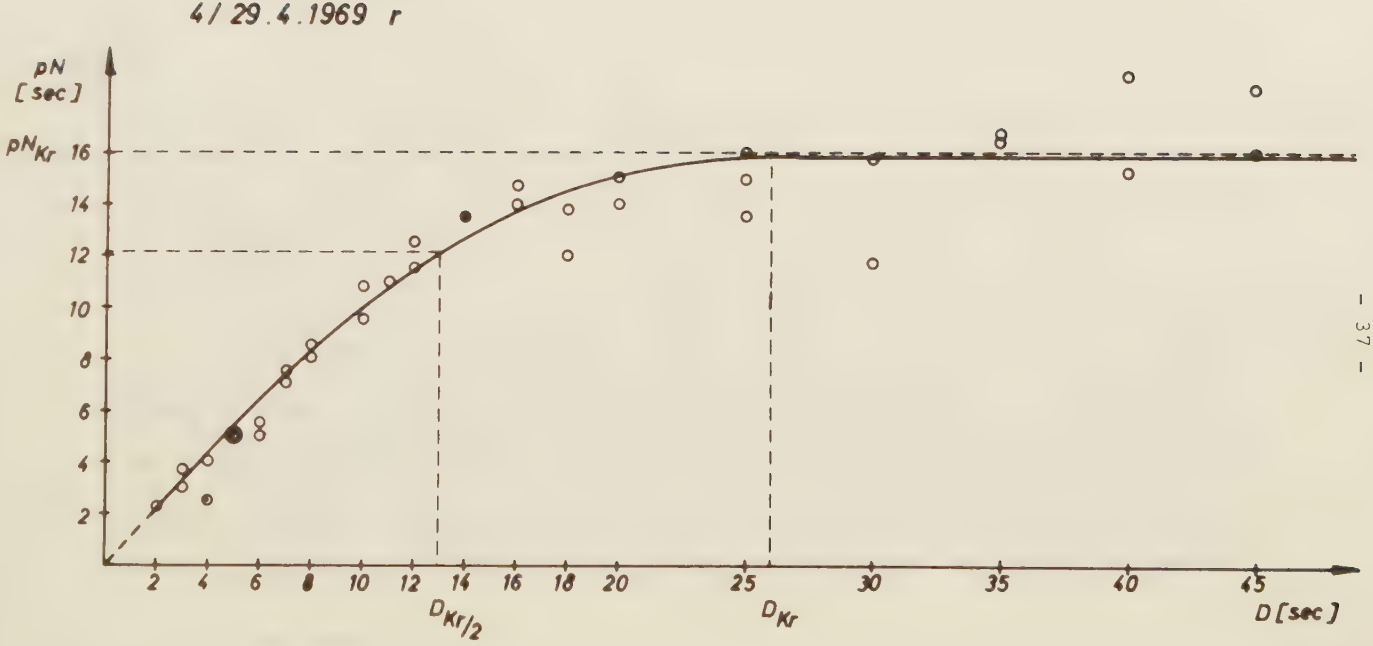
3 / 12.7.1969

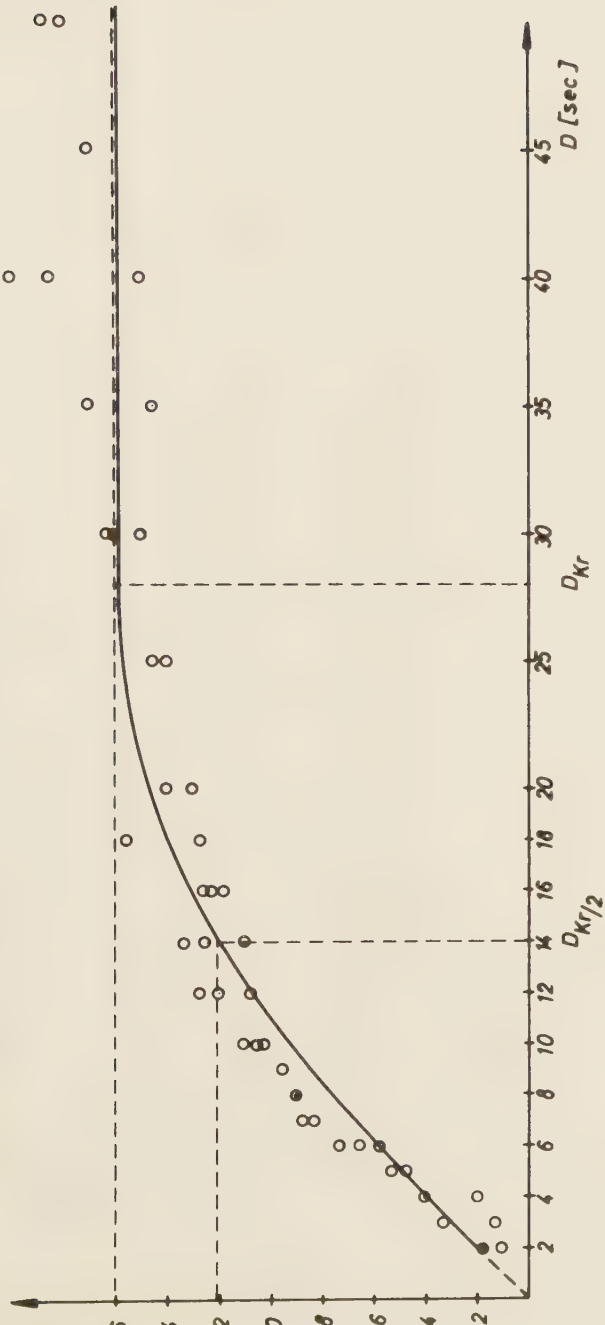
Drehdauer [sec]	3	3,5	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12,5	14	16	18	20	25	30	35	40
pN [sec]	1,75	1	2,25	3	3,75	4,25	4,25	4	5	5,25	5,75	6,25	6	6	6,5	6	6,25	6,75	7	2,5
	1,5	1,25	2,5	3	3,25	3	3	6,75	7		6		5,12	6	5,75	6,5	6,25	7	6	7
	1	2	1,75					5,5	6				6	6,75	5,25	5,5	6	5,5	6	6,25
			2					5	6,25								6,25			5,75
			1						5,25											
			2																	


3 / 12.7.1969
pN [sec]
8
pN_Kr
6
4
2
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
25
30
35
40
D_Kr/2
D_Kr
D [sec]

4/29.4.1969

Drehdauer [sec]	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	16	18	20	25	30	35	40	45
	2,85	3	2,5	5	5	7	8,5		9,5	11	12,5	13,5	14	12	14	15	11,75	16,75	19	16
pN [sec]		3,75	2,5	5	5,5	7,5	8		10,25		11,5	13,5	14,75	13,25	15	16	15,25	16,5	15,25	18,5
↻ rechts			4	5												13,5				
	1,75	1,25	2	4,75	6,5	8,25	9	9,5	11		12	12,5	12,25	12,75	13	14,5	16,25	17	18,5	21,5
pN [sec]	1	3,25	4	5,25	5,75	8,75	9		10,5		10,75	11	12	15,5	14	14	15	14,5	20	17
↺ links	1,25		4		7,25				10,25		12,75	13,25	12,5				16		15	

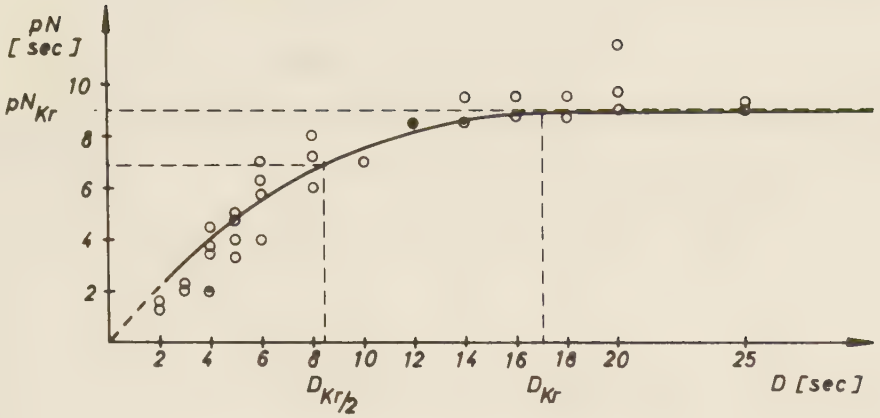

4/ 29.4.1969 r
pN [sec]
pN_Kr
16
14
12
10
8
6
4
2
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
25
30
35
40
45
D_Kr/2
D_Kr
D [sec]

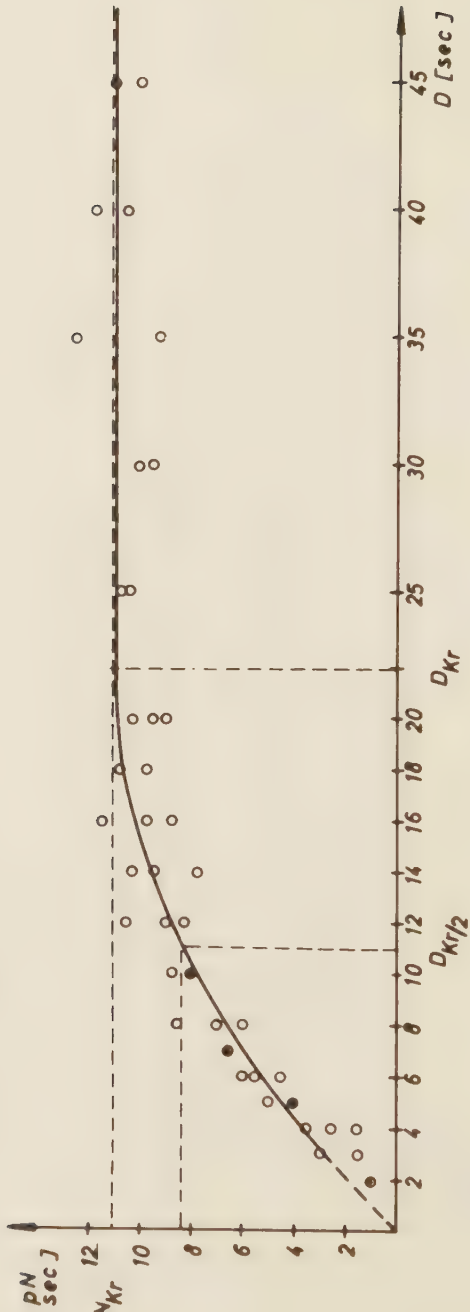

4 / 29.4.1969 1
pN [sec]
pN Kr 16
14
12
10
8
6
4
2
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 25 30 35 40 45
D [sec]
D Kr
D Kr/2

5/25.4.1969

Drehdauer [sec]	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	20	25	30	35	40	45
pN [sec] rechts	1,25	2,25	3,25	3,25	4		6	7	8,5	8,5	9,5	9,5	9	9,25				
	1,5	2	4,5	4,75	7		7,75		8,5	8,5	8,75	8,75	11,5	9				
			2	4	6,25		8			9,5			9,75					
			2	5	5,75													
			3,5															
pN [sec] links	1	1,5	1,5	4	6	6,5	7	8	10,5	9,5	11,5	10,75	9	10,75	10	12,5	11,75	11
	1	3	3,5	5	5,5	6,5	8,5	8,75	9	10,25	9,75	9,75	9,5	10,5	9,5	9,75	10,5	10
			2,5	4	4,5		6	8	8,25	7,75	8,75		10,25					

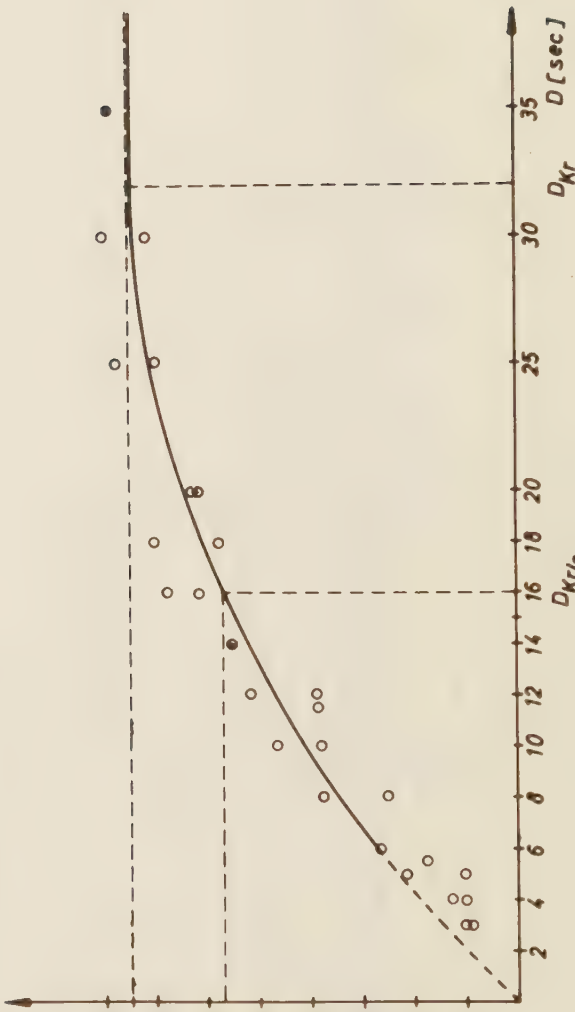
5 / 25.4.1969 r




5/ 25.4.1969 I
p_{N} [sec]
$p_{N_{Kr}}$
12
10
8
6
4
2
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
25
30
35
40
45
D [sec]
$D_{Kr/2}$
D_{Kr}

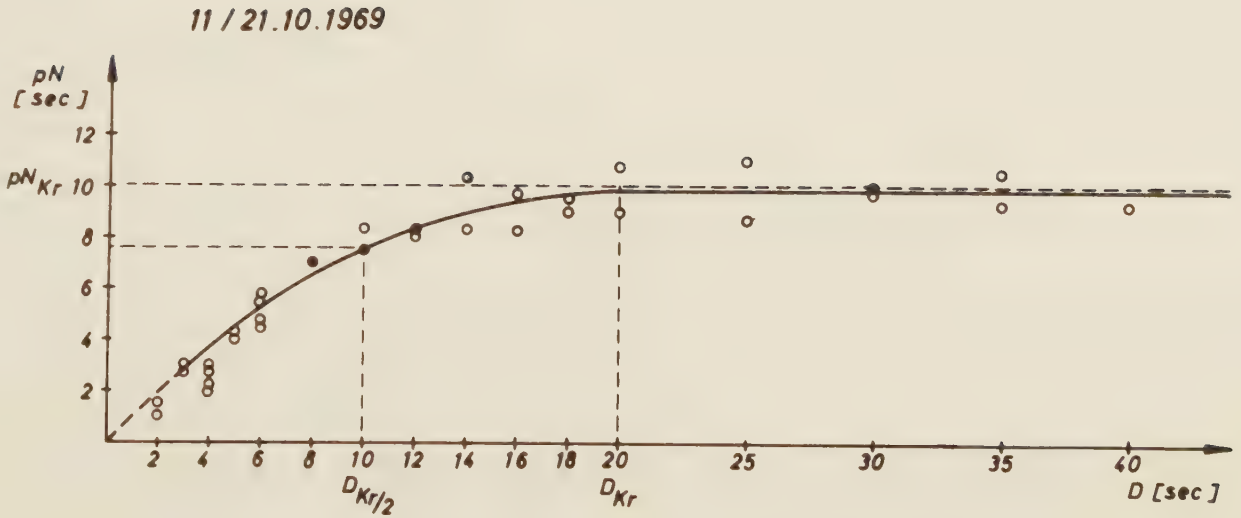
6 / 24.5.1969

Drehdauer [sec]	3	4	5	5½	6	8	10	11½	12	14	16	18	20	25	30	35
pN [sec]	2	2	2	3,5	5,25	5	7,5	7,75	7,75	11	13,5	14	12,5	13,5	16	15,75
	1,75	2,5	4,25			7,5	9,25		10,25	11	12,25	11,5	12,25	14	14,25	13,75


6/ 29.5.1969
pN [sec]
pN_Kr
16
14
12
10
8
6
4
2
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 25 30 35
D_Kr/2
D_Kr
D [sec]

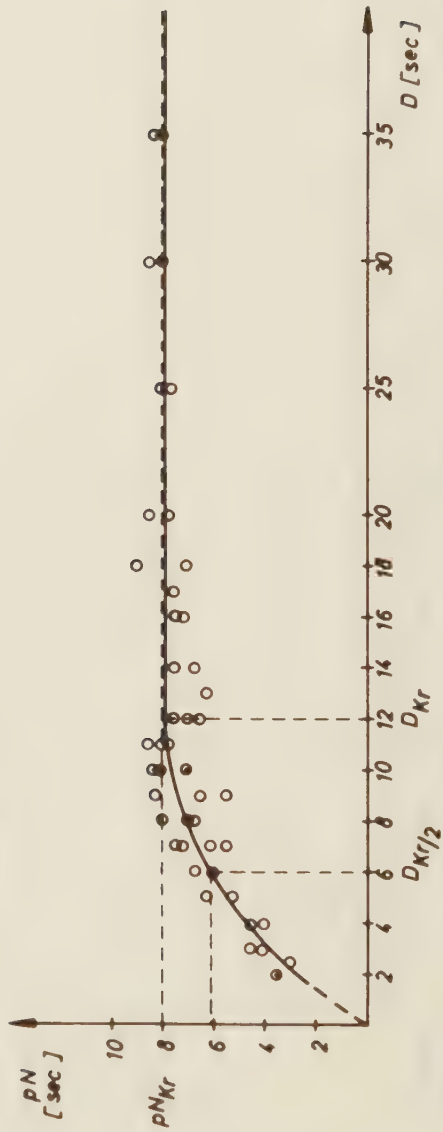
11 / 21. 10. 1969

Dehnauer [sec]	2	3	4	5	6	8	10	12	14	16	18	20	25	30	35	40
pN [sec]	1,5 1	2,75 3	2 2,25 2,75 3	4 4,25	5,5 5,75 4,75 4,5	7 7	8,25 7,5	8 8,25	10,25 8,25	9,75 8,25	9,5 9	10,75 9	11 8,75	10 9,75	10,5 9,25	9,25


11 / 21.10.1969
pN [sec]
12
pN Kr 10
8
6
4
2
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
25
30
35
40
D Kr/2
D Kr
D [sec]

1 / 1. 11. 1969

Drehdauer [sec]	2	2 ½	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	16	17	18	20	25	30	35
pN [sec] 2 rechts	3,5 3,5	3	4,5 4,25	4,5 4 4,75	6,25 5,25	6,75 6	7,5 7,25 5,5	8 7 6,75	8,25 5,5 6,5	8 8 7 8,25 7	8 7,25 8,5	7,5 6,5 7	6,25	6,75 7,5	7,5 7,25	7,5	9 7	8,5 7,75	8 7,75	8 8,5	8 8 8,25


1/1.11.1969
pN [sec]
pN_Kr
10
8
6
4
2
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
25
30
35
D [sec]
D_Kr/2
D_Kr

6.2. Leerversuch/Fentanyl

Nr. 1 / 11. 6. 1969

Leerversuch:

EEG In Ruhe beobachteten wir eine Grundaktivität vorwiegend aus Frequenzen um 4 - 7 c/s und eingeblendeten Frequenzen des β-Wellenbandes um 15 c/s. Die Amplituden betrugen 20 - 100 µV. Schon spontan fand sich auch eine Spindelaktivität neben vermehrt langsamen Frequenzen um 3 c/s. Die Spindelaktivitäten verschwanden während der Rotation. In der Phase des postrotatorischen Nystagmus veränderte sich das EEG nicht grundlegend.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte überwiegend unmittelbar mit dem Beginn der positiven Beschleunigung ein. Am Drehbeginn zeigten die Ausschläge eine Amplitude von 500 - 600 µV. Die Schlagzahl betrug 4/s. Der perN dauerte auch bei längeren Drehzeiten nur 8 - 9 sec. Kurz vor dem völligen Verschwinden beträgt die Amplitude noch etwa 100 µV. Die Schlagfolge ist auf 2,5 - 3/sec vermindert.

pN Der postrotatorische Nystagmus begann ohne sichtbare Latenz sofort nach dem Stop mit einer Ausschlaghöhe von 500 V und einer Frequenz um 4 c/s. Unter Latenz ist in diesem Zusammenhang nur die Verzögerung zu verstehen, die mit den vorliegenden Registriermethoden zu erfassen ist. Kurz bevor der pN seinen Endwert erreichte, wurde noch eine Amplitude von 150 µV und eine Schlagzahl von 2/sec beobachtet. Das Verhalten des pN bei ansteigenden Drehzeiten wurde schon im Absc hnitt 6.1. beschrieben. Die mittlere Dauer des pN betrug bei der Standarddrehzeit von 10 sec: 7,6 ± 0,6 sec.

EKG Die Herzfrequenz lag in Ruhe bei 240 - 260/min, nach längerer Beschleunigung erniedrigte sie sich auf 180/min kurz vor dem Stop. Im Verlaufe mehrerer Drehungen verlangsamte sich auch die Ruhefrequenz auf 180/min.

Fentanyl:

0,1 mg Fentanyl wurden innerhalb von 4 sec i. v. injiziert.

EEG Nach der 2. Drehung, also ca. 1 Minute nach der Fentanylapplikation trat eine ausgesprochen lebhafte und ungewöhnlich lang anhaltende Spindeltätigkeit auf, die bis zur 26. min post injectionem ohne erkennbare Verminderung anhielt und nur durch den Reiz der positiven Beschleunigung weitgehend gehemmt wurde. Sofort nach dem Stop konnte für wenige Sekunden ein Desynchronisationseffekt beobachtet werden, der mit Abflauen der Fentanylwirkung

allmählich zunahm. Von der 22. Minute post inject. ab stimmte die Dauer der postrotatorischen Desynchronisationszeit mit der Länge des pN überein. Von der 31. Minute post inject. ab war sie deutlich länger als der postrotatorische Nystagmus. Von der 27. Minute post inject. fortlaufend bis zum Beobachtungsschluß (80 min p. inject.) verringerte sich die Spindeltätigkeit, jedoch wurde der Status quo ante nicht erreicht.

perN Der perrotatorische Nystagmus war in den ersten 1 1/2 Minuten nach Fentanylinjektion noch zu registrieren, wenn auch mit bedeutend kleinerer Amplitude, wenige Sekunden (bis maximal 4) anhaltend und in der Form eines Pendelnystagmus. Danach war der perN vollkommen unterdrückt. Er kehrte erst wieder mit einigen Ausschlägen in der 11. Minute post inject. zurück. Der perN hatte bis zur 33. Minute nach Fentanylapplikation nur etwa 3 Ausschläge, lief danach in Form eines Pendelnystagmus ab mit einer gegenüber der Ausgangslage verminderten Amplitude von 100 µV und einer verlangsamten Schlagfrequenz von 3/sec. Er normalisierte sich im Gegensatz zum postrotatorischen Nystagmus überhaupt nicht.

pN Der postrotatorische Nystagmus war zwar schon nach der ersten Reizung (1/2 Minute nach Injektionsende) instabil, erreichte dennoch nach den ersten 3 Reizungen immer noch eine Länge von maximal 8 Sekunden. Von der 2. Minute ab konnte der pN nicht mehr ausgelöst werden. Die völlige Unterdrückung des pN durch Fentanyl hielt bis zur 11. Minute an, also genauso-lange wie die des perN. Zu dieser Zeit wurde ein pN mit kleiner Amplitude und 1 Sekunde Dauer abgeleitet. Bis zur 18. Minute lief der pN dann in Form eines Pendelnystagmus mit instabiler Anfangsphase ab. Später normalisierte er sich zusehends, und glich sich von der 23. Minute nach Fentanylapplikation der Ausgangslage vom Leerversuch an. Die Dauer des pN schwankte schließlich wieder um den Mittelwert $\bar{x} = 7{,}4 \pm 0{,}7$ sec und war damit nicht signifikant vom Mittelwert des Leerversuches unterschieden ($p < 0{,}4$).

EKG Im Elektrokardiogramm machte sich eine leichte Arrhythmie bemerkbar. Die Frequenz lag stellenweise in Ruhe bei 180/min, während der Rotation erhöhte sie sich bis auf 300/min.

Die Abbildung 3 dient der Darstellung von EEG, pD (postrotatorische Desynchronisationsphase), perN, pN und EKG.

In den danach folgenden Abbildungen und in den Abbildungen, die sich an die einzelnen Protokolle anschließen, sind die pN-Werte für jedes einzelne Tier tabellarisch erfaßt und graphisch dargestellt.

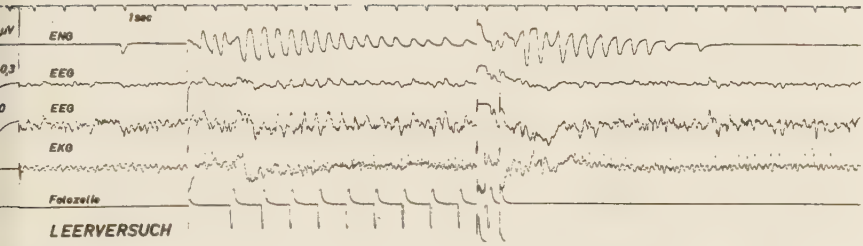


Abb. 3

Darstellung des allgemeinen Ableiteschemas.

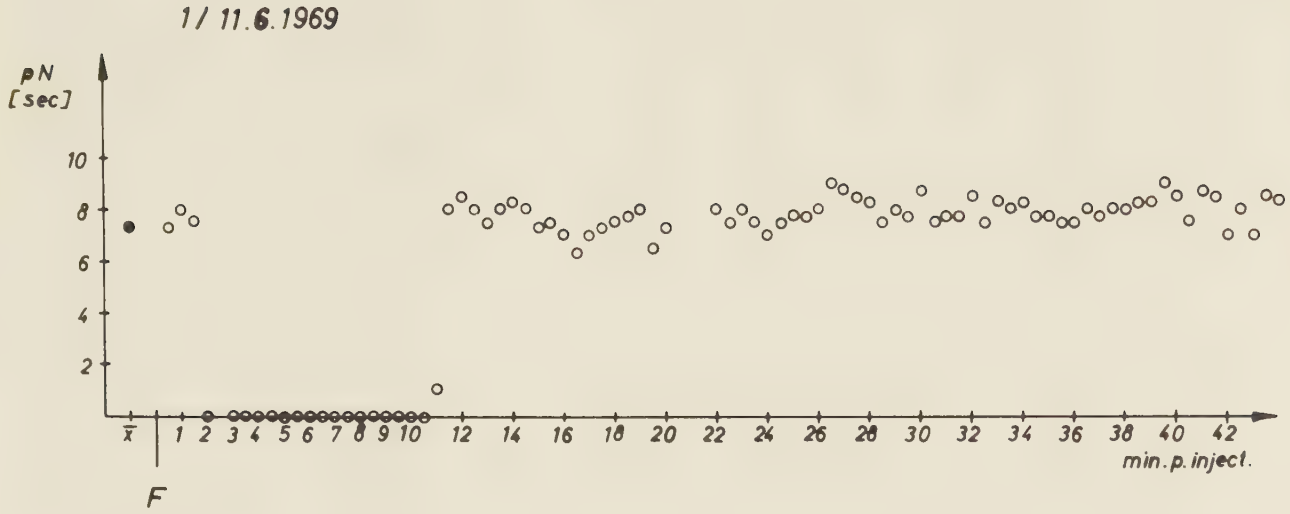
1. Zeile : ENG (Elektronystagmogramm)
2. und
3. Zeile : gleiches EEG (Elektroenzephalogramm) unter verschiedener Verstärkung
4. Zeile : EKG
5. Zeile : Fotozelle zur Darstellung der Drehdauer (Stop beim letzten Schaltartefakt)

1 / 11.6.1969 pN nach FENTANYL i.v.

min. p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]	min p. inject	pN [sec]	min p. inject	pN [sec]	min. p. inject.	pN [sec]
½	7,25	16½	6,25	32½	7,5	48½	7,75	71	6,75
1	8	17	7	33	8,25	49	8	72	7
1½	7,5	17½	7,25	33½	8	49½	7,75	73	6,75
2	0	18	7,5	34	8,25	50	7,5	74	7,5
2½		18½	7,75	34½	7,75	50½	7,25	75	6,75
3	0	19	8	35	7,75	51	7,5	76	7,5
3½	0	19½	6,5	35½	7,5	51½	7,5	77	6,5
4	0	20	7,25	36	7,5	52	7	78	7
4½	0	20½		36½	8	52½	7,5	79	7
5	0	21		37	7,75	53	7		
5½	0	21½		37½	8	53½	7,25		
6	0	22	8	38	8	54	9,25		
6½	0	22½	7,5	38½	8,25	54½	7,5		
7	0	23	8	39	8,25	55	8		
7½	0	23½	7,5	39½	9	55½	8,25		
8	0	24	7	40	8,5	56	7,5		
8½	0	24½	7,5	40½	7,5	56½	7,5		
9	0	25	7,75	41	8,75	57	7,5		
9½	0	25½	7,75	41½	8,5	57½			
10	0	26	8	42	7	58	7,5		
10½	0	26½	9	42½	8	59	7,5		
11	1	27	8,75	43	7	60	7		
11½	8	27½	8,5	43½	8,5	61	7		
12	8,5	28	8,25	44	8,25	62	7,5		
12½	8	28½	7,5	44½	7,75	63	7		
13	7,5	29	8	45	7,75	64	8		
13½	8	29½	7,75	45½	8	65	7,75		
14	8,25	30	8,75	46	9	66	7,25		
14½	8	30½	7,5	46½	7,75	67	6,75		
15	7,25	31	7,75	47	7,25	68	8		
15½	7,5	31½	7,75	47½		69	7,5		
16	7	32	8,5	48	8	70	6,75		

$\bar{x}$ = 7,4 ± 0,7 sec

Der Mittelwertsberechnung ($\bar{x}$) hier und in den folgenden Tabellen liegen die pN- Werte von der spontanen Normalisierung bis zum Versuchsschluß zugrunde.


1/ 11.6.1969
pN
[sec]
10
8
6
4
2
x̄
F
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42
min. p. inject.

Nr. 2 / 19. 6. 1969

Leerversuch:

EEG Typisches Elektroenzephalogramm eines Kaninchens in Ruhe mit Frequenzen des ϑ-Wellenbereiches und wenigen δ-Wellen um 3 c/s. Die Amplitude betrug 20 - 50 µV. Spontan traten keine Spindelbildungen auf. Während der Rotation war das EEG immer durch Muskelaktionspotentiale (MAP) erheblich überlagert, so daß eine Beurteilung für diese Zeit unmöglich war. Der Reiz der negativen Beschleunigung veränderte das EEG nicht.

perN Der perrotatorische Nystagmus begann sofort mit der Beschleunigung und hielt auch bei längeren Drehzeiten durchschnittlich nur etwa 11 Sekunden an. Die Ausschlaghöhe betrug anfänglich 500 µV, die Schlagzahl 4/sec und reduzierte sich kontinuierlich bis auf etwa 100 µV bzw. 2/sec.am Ende des perN.

pN Der pN begann ohne registrierbare Latenz mit der negativen Beschleunigung. Die Amplitude entsprach anfangs 200 - 300 µV und verminderte sich auf 100 µV beim letzten Ausschlag. Die Anfangsfrequenz lag bei 3,5 - 4/sec und am Ende des pN betrug die Frequenz noch 2/sec. Die Länge des pN für die Drehzeiten von 10 Sekunden schwankte relativ stark um den Mittelwert $\bar{x} = 7{,}1 \pm 1{,}2$ sec.

EKG Die Herzfrequenz betrug in Ruhe 260/min und erhöhte sich während der Rotation auf 300/min.

Fentanyl:

0,1 mg Fentanyl wurden mit einer Geschwindigkeit von 3 sec i. v. injiziert.

EEG Bereits 14 Sekunden nach Injektionsende trat im EEG das typische Muster der hypnotischen Komponente des Fentanyls mit deutlicher Spindeltätigkeit und großen trägen Wellen von 2 - 3/sec auf, die durch den Reiz der ersten Beschleunigung (1 Minute post inject.) nur unvollkommen unterbrochen wurden. Praktisch waren bis zur 10. Drehung, also ca. 5 Minuten nach der Fentanylapplikation, durch den perrotatorischen Reiz die Spindelbildungen im EEG nicht völlig zu unterdrücken.Erst danach konnten sie unterdrückt werden

pD Mit jeder negativen Beschleunigung (Stop) trat im EEG eine 2 - 4 sec dauernde postrotatorische Desynchronisationsphase (pD) auf. Mit Abflauen der Fentanylwirkung wurde diese allmählich länger. In der 17. Minute post inject. war sie der Länge des pN gleich. Dazu parallel laufend verkleinerte sich die mittlere Amplitude der Spindeln. Die Spindeln blieben während der gesamten Beobachtungszeit erhalten. 24 Minuten nach Fentanylapplikation überragte die pD

deutlich die Phase des postrotatorischen Nystagmus.

perN Der perrotatorische Nystagmus war schon bei der ersten Drehung (1 Minute post inject.) instabil, die Amplitude auf 200 µV reduziert und die Schlagfolge auf 3/sec reduziert. Einzelne perrotatorische Nystagmusschläge konnten bis zur Erholung des perN gesehen werden. In der 17. Minute nach Fentanyl hatte der perN seine Ausgangslage in bezug auf die Schlagfolge im Leerversuch wieder erreicht. Frequenz und Amplitude der Ausgangslage wurden jedoch nicht ganz erreicht.

pN Der postrotatorische Nystagmus war - wenn auch bereits verkürzt - noch bis zur 2. Minute nach Ende der Injektion zu registrieren. Von da ab war er bis zur 9. Minute p. i. nicht auslösbar. Danach erholte er sich nur zögernd und hatte erst in der 16. Minute die Ausgangslage wieder erreicht, wenn auch mit kleinerer Amplitude (etwa 200 µV) und kürzerer Dauer.Hier glich sich also der pN nur in der Form seines Ablaufes der Ausgangslage an. Der Mittelwert betrug 6,0 $\pm$ 1,9 sec und lag damit unter dem des Leerversuches (Signifikanzberechnung war wegen der geringen Zahl der Einzelwerte im Leerversuch nicht sinnvoll).

EKG Die Herzfrequenz verlangsamte sich einige Minuten nach der Fentanylapplikation auf 150/min und wurde auch während der Rotation nicht schneller. Erst nach 19 Minuten stieg die Frequenz in Ruhe wieder auf 240/min an.

Fentanyl:

Nachdem sich der pN weitgehend normalisiert hatte,

wurden nochmals 0,1 mg Fentanyl i. v. injiziert

(Injektionsgeschwindigkeit 3 sec).

Auch hier verhielten sich EEG, perN, pN und EKG praktisch so wie nach der ersten Injektion. Allerdings normalisierte sich jetzt der pN schneller als nach der 2. Fentanylapplikation (nachfolgende Abb.). Der Mittelwert des pN war $\bar{x}$ = 6,8 $\pm$ 0,8 sec.

2 / 19.6.1969 pN nach FENTANYL i.v. (1. Injection)

min. p. inject.	pN [sec]	min. p. inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]	min p. inject	pN [sec]	min. p. inject	pN [sec]
1	7,25	7	0	13	6	19	6,5	25	7
1½	6,25	7½	0	13½	6,5	19½	7,25	25½	7,5
2	2,25	8	0	14	3,5	20	7,75	26	6,75
2½	0	8½	0	14½		20½	6,25	26½	7,25
3	0	9	2,25	15	6,5	21	6,5	27	6,25
3½	0	9½	2	15½	6,75	21½	7	27½	7,5
4	0	10	2,5	16	6,75	22	6,5	28	6,25
4½	0	10½	2,25	16½	7	22½	7,5	28½	7
5	0	11	2	17	7,25	23	7,25		
5½	0	11½	3	17½	7,5	23½	7		
6	0	12	1,75	18	7	24	7,5		
6½	0	12½	5,5	18½	7	24½	7		

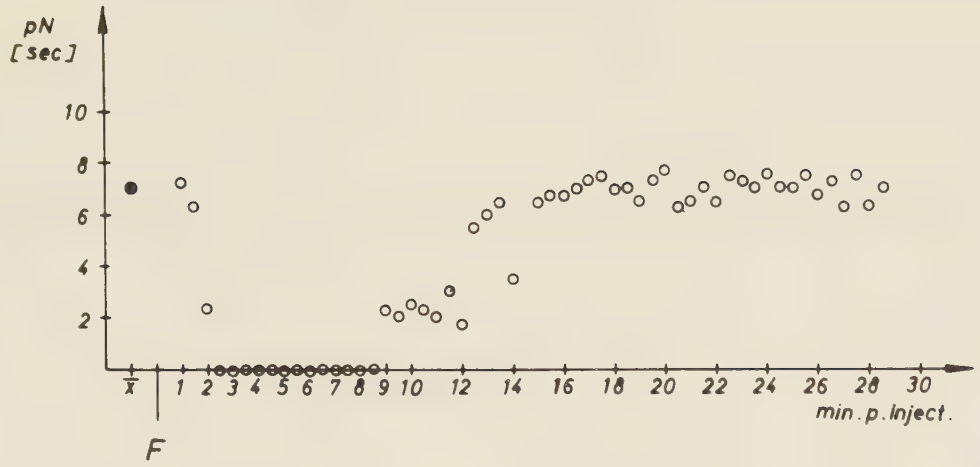
$\bar{x}$ = 6,0 ± 1,9 sec (von der 12½ min.p. inject. bis zum Schluß)

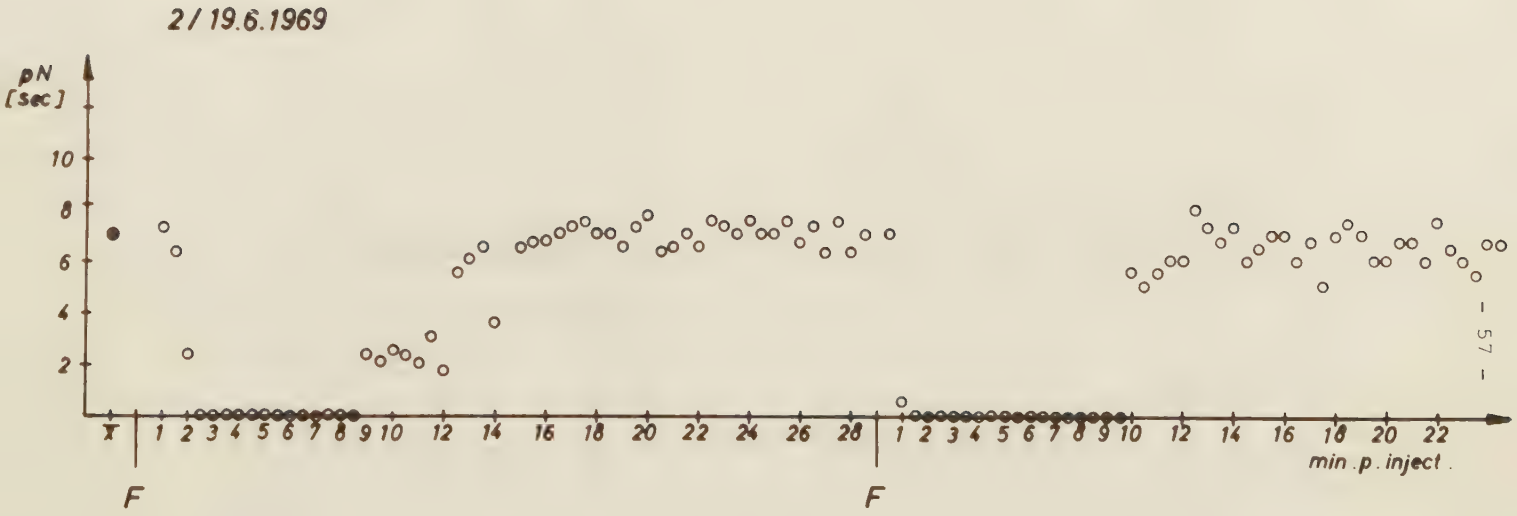
pN nach der 2. FENTANYL INJEKTION

min. p. inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]
½	7	5½	0	10½	5	15½	7	20½	6,75
1	0,5	6	0	11	5,5	16	7	21	6,75
1½	0	6½	0	11½	6	16½	6	21½	6
2	0	7	0	12	6	17	6,75	22	7,5
2½	0	7½	0	12½	8	17½	5	22½	6,5
3		8	0	13	7,25	18	7	23	6
3½	0	8½	0	13½	6,75	18½	7,5	23½	5,5
4	0	9	0	14	7,25	19	7	24	6,75
4½	0	9½	0	14½	6	19½	6	24½	6,75
5	0	10	5,5	15	6,5	20	6		

$\bar{x}$ = 6,8 ± 0,8 sec

2/19.6.1969


pN
[sec]
10
8
6
4
2
x̄
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30
min. p. inject.
F


2 / 19.6.1969
pN
[sec]
10
8
6
4
2
X
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22
min. p. inject.
F
F

Nr. 3 / 12. 7. 1969

Leerversuch:

EEG Der Norm entsprechendes Elektroenzephalogramm eines Kaninchens in Ruhelage, vorwiegend mit Frequenzen des δ-Wellenbandes, aber auch schnelleren Frequenzen um 15 c/s und eingestreuten langsameren Schwankungen von 3 c/s. Die Amplituden betrugen bis zu 140 µV. Ganz vereinzelt fanden sich einige Ansätze zu Spindelbildungen. Während der Rotation und in der Phase des pN änderte sich das EEG nicht wesentlich.

perN Der perrotatorische Nystagmus verlief in der üblichen Form. Er setzte sofort mit einer sehr hohen Amplitude (über 1 mV) und einer Schlagfrequenz von 3/sec ein. Gegen Ende nahm sowohl die Frequenz als auch die Amplitude sukzessive ab und betrug noch etwa 2/sec bzw. 200 - 300 µV. Bei höheren Drehzeiten war der perN mit maximal 10 - 12 Sekunden Dauer zu registrieren.

pN Der postrotatorische Nystagmus setzte zumeist ohne registrierbare Latenz mit dem Beginn der negativen Beschleunigung ein. Die Amplitude betrug anfangs 800 µV und am Schluß 200 µV. Die Schlagfolge lag durchschnittlich bei 2/sec und verlangsamte sich auf 1,5/sec. Instabile Anfangsphasen und singuläre Nachzuckungen wurden nach einigen Drehungen beobachtet. Der Mittelwert des pN für die Drehdauer von 10 sec lag bei $\bar{x} = 5{,}9 \pm 0{,}8$ sec.

EKG Die Ruhefrequenz betrug 300/min. Während der Rotation war die Auswertung infolge massiver Muskelaktionspotentiale (MAP) unmöglich.

Fentanyl:

Es wurden 0,1 mg Fentanyl innerhalb von 4 sec i. v. injiziert.

EEG Nach 23 Sekunden, hineinfallend in die erste Drehung, entwickelte sich im EEG eine ausgeprägte Spindeltätigkeit, die allerdings durch den Reiz der Beschleunigung unterbrochen werden konnte. Bemerkenswert war, das unterschiedliche Verhalten von EEG und Nystagmus, denn letzterer blieb per- und postrotatorisch erhalten. Deshalb wurde 23 Minuten nach der ersten Injektion erneut 0,1 mg Fentanyl i. v. innerhalb von 5 sec injiziert. Bis zu diesem Zeitpunkt zeichnete sich das EEG dagegen immer noch durch eine lebhafte Spindelaktivität aus.

2. Fentanylinjektion:

EEG Bis zur 8. Minute post injectionem wurde nun die Spindelaktivität durch den Beschleunigungsreiz nicht mehr unterbrochen. Sie blieb während der gesamten Rotation bestehen. Von da ab wurde sie bis zur 17. Minute jeweils nur wenige Sekunden unterdrückt und erst danach erfolgte die vollständige Inhibition der Spindeltätigkeit während der Rotation.

pD Die postrotatorische Desynchronisationsphase im EEG dauerte zunächst nur wenige Sekunden und verlängerte sich nur allmählich. Von der 26. Minute post inject. ab stimmte sie praktisch mit der Länge des pN überein und blieb bis zum Beobachtungsschluß in dieser Form erhalten.

perN Der perrotatorische Nystagmus war in der ersten Drehung post inject. noch vollständig zu registrieren. In der 2. Drehung waren nur noch einzelne Nystagmusschläge zu registrieren und danach war der perN durch den vestibulären Reiz nicht mehr auszulösen.

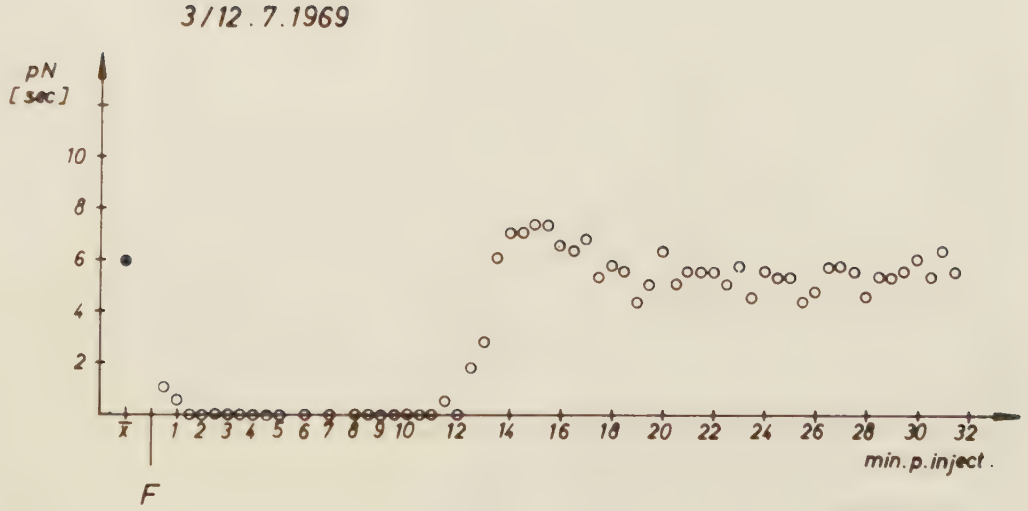
pN Nach dem ersten und zweiten Stop war der postrotatorische Nystagmus noch mit 1 Ausschlag vorhanden. Die folgenden negativen Beschleunigungen vermochten etwa bis zur 12. Minute post inject. den pN nicht mehr auszulösen. Danach normalisierte er sich relativ schnell, trat aber bis zur 26. Minute p. i. vorwiegend als Pendelnystagmus in Erscheinung. Erst dann erreichte er eine Angleichung an die Ausgangslage im Leerversuch. Der Mittelwert lag bei 5,5 ± 1,1 sec.

EKG Die Frequenz konnte längere Zeit durch überlagerte MAP nicht abgelesen werden. Später, nach Rückgang der MAP, wurde eine Arrhythmie sichtbar und eine Ruhefrequenz von 180/min. Während der Rotation stieg die Frequenz auf 240/min. an.

3 / 12.7.1969 pN nach FENTANYL i.v.

min. p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]	min. p inject	pN [sec]
½	1	7	0	13½	6	20	6,25	26½	5,75
1	0,5	7½		14	7	20½	5	27	5,75
1½	0	8	0	14½	7	21	5,5	27½	5,5
2	0	8½	0	15	7,25	21½	5,5	28	4,5
2½	0	9	0	15½	7,25	22	5,5	28½	5,25
3	0	9½	0	16	6,25	22½	5	29	5,25
3½	0	10	0	16½	6,25	23	5,75	29½	5,5
4	0	10½	0	17	6,75	23½	4,5	30	6
4½	0	11	0	17½	5,25	24	5,5	30½	5,25
5	0	11½		18	5,75	24½	5,25	31	6,25
5½		12	0	18½	5,5	25	5,25	31½	5,5
6	0	12½	1,75	19	4,25	25½	4,25		
6½		13	2,75	19½	5	26	4,75		

$\bar{x} = 5,5 \pm 1,1$ sec


3/12.7.1969
pN
[sec]
10
8
6
4
2
x̄
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32
min.p.inject.
F

Nr. 11 / 21. 10. 1969

Leerversuch:

EEG Vorherrschen von Frequenzen um 4 - 7 c/s, untermischt mit δ-Wellen. Die Amplitude lag bei 20 - 50 µV. Keine spontanen Spindelbildungen. In der Phase des postrotatorischen Nystagmus und auch während der Drehung änderte sich der Grundrhythmus nicht.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte mit der positiven Beschleunigung ein, war aber im Ablauf instabil. Der Maximalwert des perN bei längeren Drehzeiten lag bei 12 sec Dauer. Der Ausschlag entsprach anfangs 300 µV und die Frequenz 4,5 c/s, gegen Ende etwa 50 µV und 2 c/s.

pN Der postrotatorische Nystagmus begann mit einer instabilen Anfangsphase von 3 - 4 sec Dauer. Die Amplitude lag anfangs bei 220 µV und die Schlagfrequenz bei 3 c/s. Mit zunehmender Dauer des pN verlangsamte sich die Frequenz auf 2 c/s. Die Amplitude des letzten Ausschlages lag bei 50 µV. Die mittlere Dauer des pN für eine Drehdauer von 10 sec betrug 7,9 ± 0,6 sec.

EKG Die Ruhefrequenz lag bei 270/min. Während der Rotation erhöhte sie sich auf etwas mehr als 300/min.

Fentanyl:

0,1 mg Fentanyl wurden in 9 Sekunden i. v. injiziert.

EEG Etwa 30 Sekunden nach Injektionsende traten im Elektroenzephalogramm die ersten Spindelbildungen und vermehrt trägere Wellen um 2 - 3 c/s auf. Die Spindeltätigkeiten wurden durch den Drehreiz stets unterdrückt, nicht dagegen die trägen Frequenzen. Insgesamt war das Muster der hypnotischen Komponente des Fentanyl - die δ-Wellen und Spindelbildungen - nur schwach ausgeprägt.

perN Der perrotatorische Nystagmus war erst 3 Minuten post injectionem vollständig unterdrückt. In der 1. Minute traten wieder einige Nystagmusschläge auf. Erst nach weiteren 8 Minuten begann sich der perN langsam wieder in Frequenz und Amplitude der Ausgangslage anzugleichen.

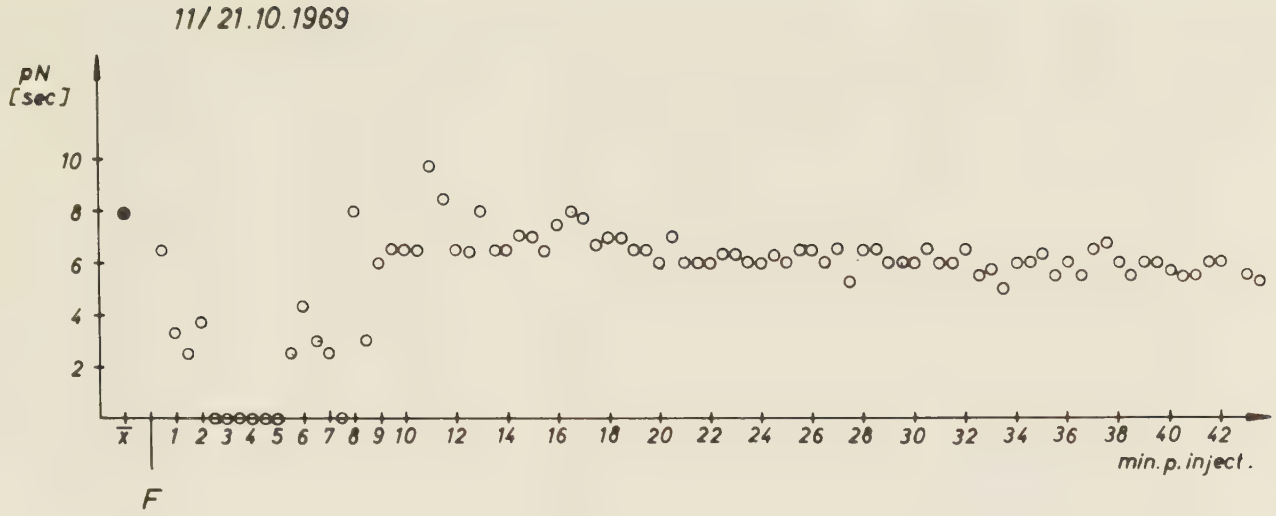
pN Der postrotatorische Nystagmus wurde nur verzögert unterdrückt, und zwar vollständig erst nach der 2. Minute post injectionem. Von der 5. bis zur 8. Minute nach Fentanylapplikation wurde der pN nur teilweise inhibiert. Seine Dauer betreffend, normalisierte sich der pN bereits in der 8. Minute nach Fentanylinjektion und zeigte zwischen der 11. und 12. Minute exzitatorische Werte. Der pN lief bis zur 15. Minute in Form eines Pendelnystagmus ab. Danach glich er der Verlaufsform im Leerversuch. Die mittlere Dauer betrug 6,0 ± 0,9 sec und lag damit noch unter dem Mittelwert des pN im Leerversuch.

EKG Das EKG zeichnete sich durch Bradykardie und Arrhythmie aus (f = 150/min). Gegen Ende der Beobachungszeit lag die Frequenz bei 300/min und erhöhte sich auf 360/min während der Rotation.

11 / 21.10.1969 pN nach FENTANYL i.v.

min.p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]	min.p inject	pN [sec]
½	6,5	14	6,5	27½	6,25	41	5,5	54½	5
1	3,25	14½	7	28	6,5	41½	6	55	5
1½	2,5	15	7	28½	6,5	42	6	55½	6
2	3,75	15½	6,5	29	6	42½		56	5
2½	0	16	7,5	29½	6	43	5,5	56½	5
3	0	16½	8	30	6	43½	5,25	57	6
3½	0	17	7,75	30½	6,5	44	6	57½	5,25
4	0	17½	6,75	31	6	44½	5,75	58	5,75
4½	0	18	7	31½	6	45	6	58½	5,5
5	0	18½	7	32	6,5	45½	5,5	59	6
5½	2,5	19	6,5	32½	5,5	46	5,5	59½	6,25
6	4,25	19½	6,5	33	5,75	46½	5,75	60	6
6½	3	20	6	33½	5	47	5,5	65	5
7	2,5	20½	7	34	6	47½		70	5,5
7½	0	21	6	34½	6	48		75	5,75
8	8	21½	6	35	6,25	48½		80	5,5
8½	3	22	6	35½	5,5	49	5,75	85	5
9	6	22½	6,25	36	6	49½	6	85½	5
9½	6,5	23	6,25	36½	5,5	50	5,5	86	5,5
10	6,5	23½	6	37	6,5	50½	5,5	90	4,5
10½	6,5	24	6	37½	6,75	51	6	95	3
11	9,75	24½	6,25	38	6	51½	6,25	95½	7
11½	8,5	25	6	38½	5,5	52	6,5	100	5
12	6,5	25½	6,5	39	6	52½	5,25	105	6
12½	6,5	26	6,5	39½	6	53	5,5	105½	5
13	8	26½	6	40	5,75	53½	5		
13½	6,5	27	6,5	40½	5,5	54	6,5		

$\bar{x}$ = 6,0 ± 0,9 sec (von 8. min p inject bis Schluß)


11/ 21.10.1969
pN
[sec]
10
8
6
4
2
x̄
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42
min. p. inject.
F

Nr. 1/ 1. 11. 1969

Leerversuch:

EEG Charakteristisches Elektroenzephalogramm eines Kaninchens in Ruhelage mit Frequenzen um 4 - 7 c/s, eingeblendeten schnelleren Wellen um 15 c/s und vereinzelten δ-Wellen. Die Amplitude lag zwischen 20 und 100 µV. Spindelaktivitäten wurden nicht registriert. Die positive und negative Beschleunigung hatte keinen Einfluß auf das EEG.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte ohne sichtbare Latenz mit dem Beginn der positiven Beschleunigung ein, hatte jedoch praktisch immer eine instabile Anfangsphase von 2 - 3 sec Dauer. Nach Ablauf dieser Phase hatte der perN anfangs eine Schlagfolge von 3/sec bei einer Amplitude von 350 µV. Zum Ende des perN hin reduzierte sich die Frequenz auf 2/sec und die Amplitude auf 100 µV. Der perN dauerte auch bei Drehzeiten über 10 Sekunden nur etwa 8 sec.

pN Der postrotatorische Nystagmus begann überwiegend sofort nach dem Stop mit einer Amplitude von 400 µV und einer Frequenz von 3/sec. In seinem Verlauf reduzierte sich die Frequenz auf 2/sec und die letzte Ausschlaghöhe erreichte noch 150 µV. Nach längeren Drehzeiten setzte der pN erst nach einer instabilen Anfangsphase ein. In einigen Fällen wurde ein anfängliches nystagmusfreies Intervall beobachtet. Die mittlere Dauer des pN betrug bei Drehzeiten von 10 sec 7,6 ± 0,6 sec.

EKG Das Elektrokardiogramm hatte eine Ruhefrequenz von 270/min, während der Drehung erhöhte sich die Frequenz auf 300/min.

Fentanyl:

0,1 mg Fentanyl wurden in 4 sec i. v. injiziert.

Im Elektroenzephalogramm verstärkte sich etwa 1/2 Minute nach Injektionsende die δ-Wellentätigkeit, dagegen fanden sich nur Ansätze von Spindelbildungen. Der perrotatorische Nystagmus wurde unvollständig unterdrückt. Der postrotatorische Nystagmus setzte nach einer etwas verlängerten instabilen Anfangsphase ein und ließ sich nicht vollständig inhibieren. Deshalb wurden 15 Minuten später 0,05 mg Fentanyl i. v. nachinjiziert.

Fentanyl (2. Injektion):

EEG Schon etwa 10 sec nach Injektionsende trat im Elektroenzephalogramm das typische Bild der hypnotischen Komponente des Fentanyl mit Spindeltätigkeiten und δ-Wellen auf. Allerdings genügte der Bewegungsreiz, um die Spindeln auszulöschen. 29 Minuten post injectionem war das Fentanylmuster im EEG auch in Ruhe nicht mehr zu registrieren.

pD Der Stop verursachte eine Desynchronisation von 4 - 5 sec Dauer. Erst in der 16. Minute post injectionem erreichte die postrotatorische Desynchronisationszeit die Dauer des pN. Von da ab erfolgte eine schnelle Verlängerung der pD.

perN Der perrotatorische Nystagmus zeigte sich bereits bei der ersten Drehung als unregelmäßiger Pendelnystagmus mit einer Amplitude unter 100 µV. Während der anschließenden Drehungen war er nicht mehr auslösbar. Nach der 9. Minute post inject. wurden wieder einzelne Pendelbewegungen registriert. Der perN stabilisierte sich nur sehr zögernd und erreichte bis zum Beobachtungsschluß (60 Min p.i.) seinen Ausgangswert vom Leerversuch nicht.

pN Der postrotatorische Nystagmus war noch nach der ersten und zweiten Drehung mit 7 bzw. 8 Sekunden Dauer zu registrieren. Allerdings dauerte hier die instabile Anfangsphase 5 - 6 Sekunden. Bis zur 9. Minute post injectionem war der pN völlig unterdrückt. In der folgenden Beobachtungszeit trat er zunächst als Pendelnystagmus hervor, mit einem längeren freien Intervall nach dem Stop. Dieses Intervall ging langsam in eine instabile Anfangsphase über. Erst in der 50. Minute post injectionem glich der pN seinem Bild im Leerversuch (Dauer: 7,4 ± 0,7 sec).

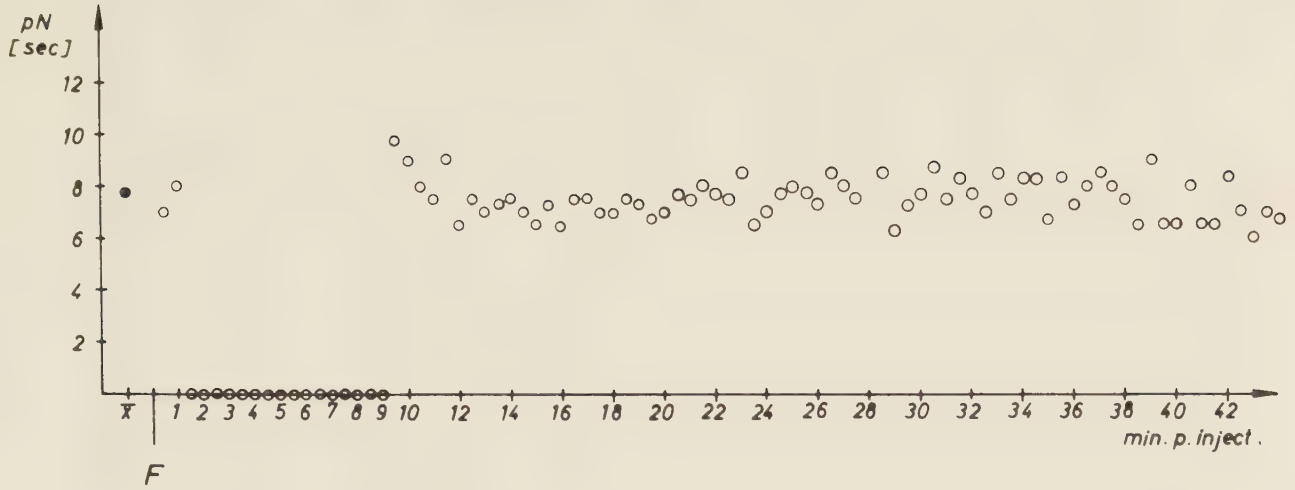
EKG Nach extremer Frequenzverlangsamung (f = 120/min) etwa 1 Minute nach der Fentanylinjektion, die ca. weitere 14 Minuten anhielt, wurde das EKG allmählich frequenter und hatte am Versuchsende eine Ruhefrequenz von 240/min. Während der Rotation stieg zum gleichen Zeitpunkt die Frequenz auf 300/min an.

1 / 1.11 1969 pN nach FENTANYL i.v.

min p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]
½	7	11½	9	22½	7,5	33½	7,5	44½	7
1	8	12	6,5	23	8,5	34	8,25	45	7,25
1½	0	12½	7,5	23½	6,5	34½	8,25	45½	7
2	0	13	7	24	7	35	6,75	46	7
2½	0	13½	7,25	24½	7,75	35½	8,25	46½	7
3	0	14	7,5	25	8	36	7,25	47	7
3½	0	14½	7	25½	7,75	36½	8	47½	7,25
4	0	15	6,5	26	7,25	37	8,5	48	6,5
4½	0	15½	7,25	26½	8,5	37½	8	48½	7
5	0	16	6,5	27	8	38	7,5	49	7,25
5½	0	16½	7,5	27½	7,5	38½	6,5	49½	7,5
6	0	17	7,5	28		39	9	50	6,25
6½	0	17½	7	28½	8,5	39½	6,5	50½	6,5
7	0	18	7	29	6,25	40	6,5	51	7,5
7½	0	18½	7,5	29½	7,25	40½	8	51½	8
8	0	19	7,25	30	7,75	41	6,5	52	6,5
8½	0	19½	6,75	30½	8,75	41½	6,5	52½	8,25
9	0	20	7	31	7,5	42	8,25	53	7
9½	9,75	20½	7,75	31½	8,25	42½	7	53½	8,5
10	9	21	7,5	32	7,75	43	6	54	7
10½	8	21½	8	32½	7	43½	7	54½	8,25
11	7,5	22	7,75	33	8,5	44	6,75	55	7

$\bar{x} = 7,4 \pm 0,7$ sec

1/ 1.11.1969


pN
[sec]
12
10
8
6
4
2
X
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42
min. p. inject.
F

Zusammenfassung der Versuchsgruppe 6.2.

Leerversuch:

EEG Das Elektroenzephalogramm bot bei allen 5 Tieren ein typisches Grundmuster aus ϑ-Wellen um 4 - 7 c/s und einigen eingestreuten 3 c/s. 3 Tiere zeigten außerdem auch schnellere Frequenzen um 15 c/s. Die niedrigste Spannung entsprach einheitlich 20 µV, während die obere Grenze der Amplitude erheblich schwankte. Bei 2 Tieren wurden 50 µV, bei weiteren 2 100 µV und bei einem Tier 140 µV als höchste Spannung registriert. In 2 Fällen traten schon in Ruhe einige Spindelbildungen auf, die durch den Rotationsreiz stets inhibiert wurden. Während der Rotation und in der Phase des pN wurden keine Veränderungen im EEG registriert.

perN Der perrotatorische Nystagmus begann in allen Fällen ohne sichtbare Verzögerung mit dem Beginn der positiven Beschleunigung. Bei einem Tier war allerdings meist eine instabile Anfangsphase von 2 - 3 Sekunden Dauer zu registrieren. Bei einem anderen Tier war der perN in seinem gesamten Verlauf instabil. Der perN hielt bei längeren Drehzeiten minimal 8 sec und maximal 12 sec an. Die Anfangsfrequenz betrug 3 bis maximal 4,5 c/s. Die Ausschlaghöhe betrug zur gleichen Zeit 300 - 600 µV, einmal sogar 1000 µV. Sowohl die Frequenz als auch die Amplitude des perN verminderten sich während der Drehung. Am Ende hatte der perN nur noch eine Frequenz von durchschnittlich 2 - 3,5/sec und eine Spannung von 50 - 200 V.

pN In 4 Fällen setzte der postrotatorische Nystagmus ohne sichtbare Latenz mit dem Beginn der negativen Beschleunigung ein. Nur einmal war konstant eine instabile Anfangsphase von 3 - 4 Sekunden Dauer vorhanden. Die Amplitude lag am Anfang des pN durchschnittlich bei 200 - 400 µV, in einem Fall bei 800 µV und die Anfangsfrequenz bei 2 - 4/sec. Am Ende des pN war die Amplitude auf 50 - 200 µV vermindert und die Schlagzahl reduzierte sich auf 1,5 - 3/sec. Der postrotatorische Nystagmus hatte eine durchschnittliche Länge von 6 - 8 Sekunden.

EKG Der Durchschnittswert der Herzfrequenz lag in Ruhe bei 270/min. Sie wurde durch den Beschleunigungsreiz stets um etwa 30 Herzschläge gesteigert.

Fentanyl:

EEG Bei allen Tieren trat in der ersten Minute post injectione das typische Bild der hypnotischen Komponente des Fentanyl in Form von Spindelaktivitäten und großen trägen Wellen um 2 - 3/sec auf. Durch den Reiz der Drehung wurden die δ-Wellen nie beeinflußt. Die Spindeltätigkeit dagegen konnte durch die Rotation in 2 Fällen völlig inhibiert werden, in weiteren 2 Fällen wurden die Spindeln nur unvollkommen unterdrückt und nur bei einem Tier, das 2 Fentanylinjektionen erhalten hatte, reichte der Beschleunigungsreiz bis zur 8. Minute post injectionem

nicht aus, um die Spindelaktivitäten zu beeinflussen. Bei 2 Tieren machte sich eine Dissoziation des Verhaltens von EEG und Nystagmus nach Fentanylapplikation bemerkbar. Im EEG trat zwar das Fentanylmuster auf, aber der Nystagmus wurde nur unzulänglich verändert. Diesen Tieren wurde deshalb Fentanyl nachinjiziert. In 4 Fällen war bis zum Beobachtungsschluß im EEG ein, wenn auch sich eindeutig abschwächendes Fentanylmuster zu erkennen. Die völlige Wiederherstellung des Ausgangsmusters erfolgte nur in einem Fall.

pD Die postrotatorische Desynchronisation in Form einer vorübergehenden Inhibition der Spindelaktivität bei gleichzeitiger Spannungsverminderung und Frequenzzunahme verlief bis etwa zur 20. Minute post injectionem bei allen Tieren gleich. Sie dauerte unmittelbar nach der Fentanylapplikation nur 2 - 4 Sekunden, verlängerte sich allmählich und erreichte durchschnittlich 20 Minuten nach der Injektion die Länge des postrotatorischen Nystagmus. In einem Fall blieb die pD bis zum Beobachtungsende dem jeweiligen pN gleich bei 2 Tieren wurde die pD 24 bzw. 31 Minuten post injectionem länger als die Dauer des pN. In einem weiteren Fall blieben schließlich die Spindelbildungen völlig aus.

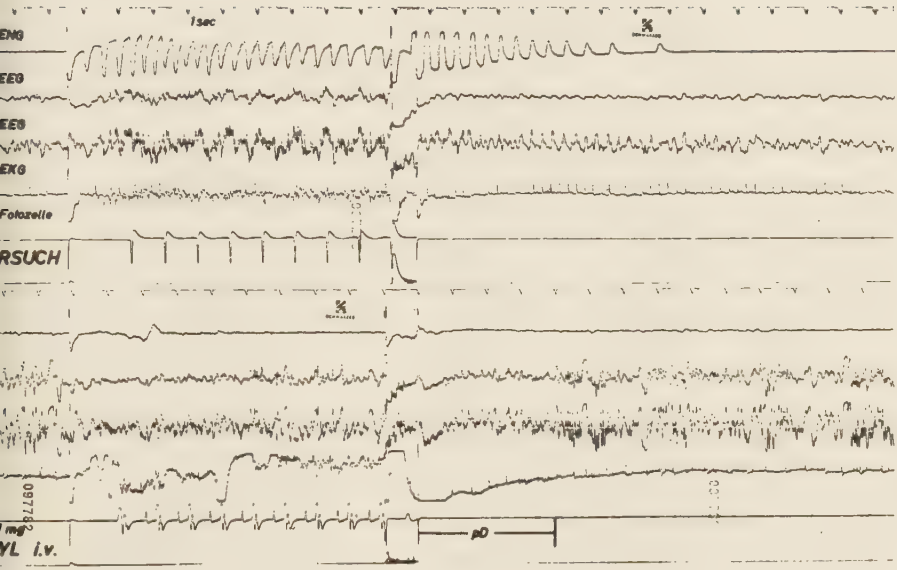
perN Der perrotatorische Nystagmus war während der ersten Drehungen post injectionem gemeinhin noch in Form von Pendelbewegungen zu registrieren. Dieser Pendelnystagmus hatte immer eine kleinere Amplitude als der perN im Leerversuch. Der perN war meist nach der 3. Drehung ausgelöscht. Nur in einem Fall konnte er bis zur 3. Minute post injectionem verzeichnet werden. Zwischen der 9. und 11. Minute post inject. trat der perN wieder in Form eines Pendelnystagmus auf und erreichte in 3 Fällen 18 Minuten nach der Injektion die Ausgangslage. In den restlichen beiden Fällen kam es nicht zu einer Angleichung an die Ausgangslage im Leerversuch.

pN Der postrotatorische Nystagmus wurde praktisch erst in der 2. Minute post injectionem vollständig unterdrückt. Nur in einem Fall wurden initiale exzitatorische Werte für den pN registriert. Die spontane Wiederherstellung der Dauer des pN erfolgte bei 2 Tieren in der 9. - 11. Minute post injectionem schlagartig. In 2 Fällen normalisierte sich der pN dagegen nur sukzessive. Bei einem weiteren Tier ließ die Fentanylwirkung auf den pN bereits in der 5. Minute post injectionem nach. Eine deutliche Normalisierung erfolgte hier jedoch auch erst in der 9. Minute post injectionem. Noch lange Zeit nach der Normalisierung der Dauer des pN war dieser jedoch noch als Pendelnystagmus zu registrieren und erreichte in 3 Fällen erst in der

15. - 26., einmal sogar erst nach der 50. Minute nach der Fentanylapplikation die Ausgangsform. Einmal glichen sich weder die Amplitude noch die Frequenz der Ausgangslage wieder an. Der Mittelwert der Dauer des pN nach Fentanylinjektion lag bei 3 Tieren auch nach längerer Erholungszeit noch deutlich unter dem des Leerversuches. Bei 2 Tieren stimmte die Dauer des pN wieder überein. Eine anhaltende Verlängerung des pN in der Erholungsphase wurde nicht beobachtet, obwohl in 4 Fällen die spontane Normalisierung des pN mit einer mehr oder weniger deutlich ausgeprägten Exzitation begann. Einem Tier wurde nach erfolgter spontaner Normalisierung des postrotatorischen Nystagmus erneut 2 ml Fentanyl injiziert. Danach normalisierte sich der pN in der 10. Minute post injectionem schlagartig, ganz im Gegensatz zum Verhalten nach der ersten Injektion, wo sich nach der 9. Minute nur eine sehr zögernde Normalisierung eingestellt hatte.

EKG Immer trat etwa in der 3. Minute nach der Fentanylinjektion eine über längere Zeit anhaltende Frequenzverlangsamung und Arrhythmie auf. Der niedrigste Wert betrug 120/min, gegenüber etwa 270/min im Leerversuch. Erst am Versuchsende normalisierte sich das EKG. Der Rotationsreiz bewirkte ständig eine Frequenzsteigerung.

Im EEG war das typische Bild der hypnotischen Komponente des Fentanyl in Form von Spindelaktivitäten und trägen Wellen innerhalb der ersten Minute nach der Injektion zu registrieren. Der dämpfende Einfluß des Fentanyl auf die vestibuläre Erregbarkeit war in der 1. bis 2. Minute post injectionem voll ausgebildet. Die spontane Normalisierung zeigte sich im ENG sowohl per- als auch postrotatorisch zwischen der 9. und 11. Minute nach Fentanylapplikation. Initial konnten nur in einem Fall exzitatorische Werte für den pN registriert werden, mehr oder weniger deutliche sekundäre exzitatorische Abschnitte, also nach der "spontanen Normalisierung" auftretende Exzitationen, wurden dagegen in 4 Fällen beobachtet (Abb. Seite 72 - 75),(sowie Abb. Seite 52, 56, 57, 61, 64 und 68).

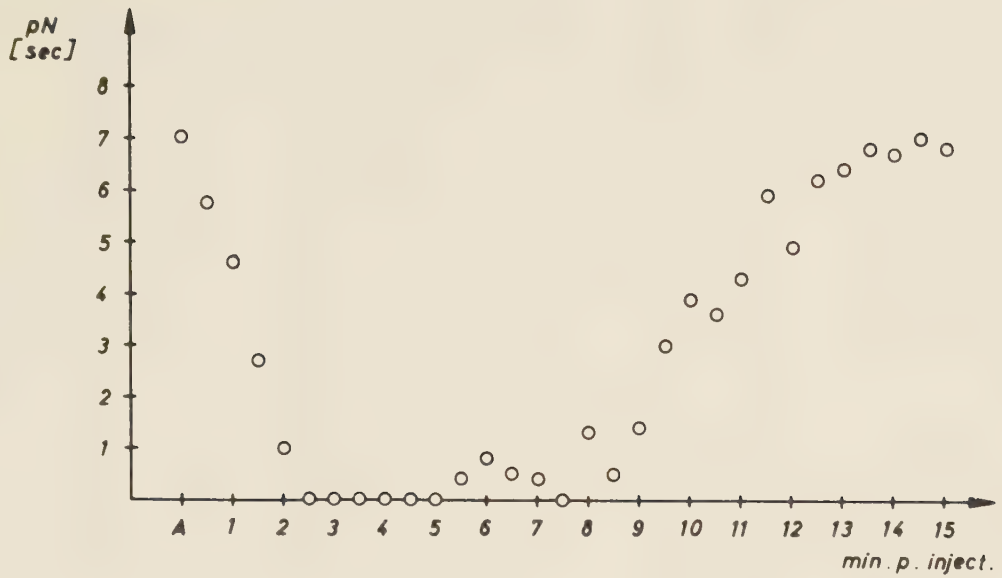


Muster für die Auslöschung des perN und pN sowie das Auftreten von Spindelaktivitäten und trägen Wellen im EEG nach Injektion von 0,1 mg Fentanyl. Der Drehreiz führt zur vorübergehenden Unterdrückung des Fentanylmusters im EEG (pD = postrotatorische Desynchronisationsphase, d.h. Unterdrückungszeit durch die negative Beschleunigung).

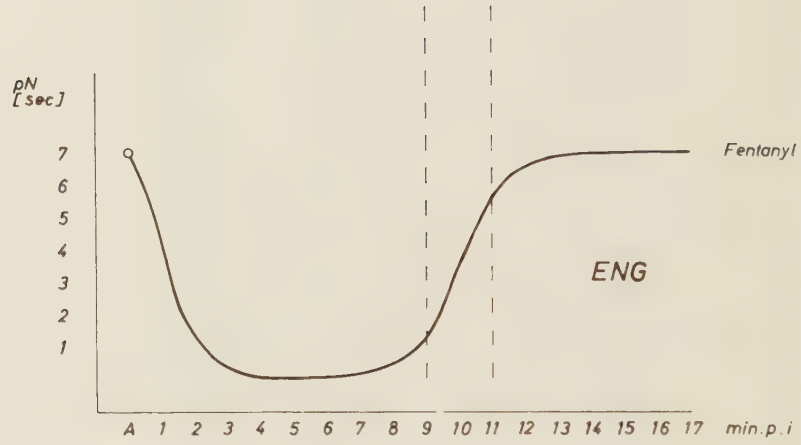
Tier	A	½	1	1½	2	2½	3	3½	4	4½	5	5½	6	6½	7	7½	8	8½	9	9½	10	10½	11	11½	12	12½	13	13½	14	14½	15
1/M M 69	7,6	7	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8,75	9	8	7,5	9	6,5	2,5	7	7,25	2,5	7	6,5
3/12 7 69	5,9	1	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1,75	2,25	6	7	7	7,25
1/11 6 69	7,3	7,25	8	7,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8	8,5	8	7,5	8	8,25	8	7,25
2/196 69 1 Zucker	7,1	X	7,25	6,25	2,25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2,25	2	2,5	2,25	2	3	1,25	5,5	6	6,5	3,5	X	6,5
2/14 6 69 2 Zucker	6,0	7	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5,5	5	5,5	6	6	8	7,25	4,25	7,25	0	6,5
M/2 10 69	7,9	6,5	3,5	2,5	3,75	0	0	0	0	0	0	2,5	4,25	3	2,5	0	8	3	6	6,5	6,5	6,5	5,25	8,5	6,5	6,5	8	6,5	4,5	7	7
$\Sigma(x)$	44,8	28,75	23,7	16,25	6,0	0	0	0	0	0	0	2,5	4,25	3	1,5	0	8	3	8,25	17,25	21,50	21,75	23,25	33,50	29,25	21,25	38,50	40,0	40,0	55,0	44,0
$\bar{x}$	7,0	5,25	4,31	2,71	1,0							0,42	0,44	0,5	0,42	0	1,33	0,5	1,38	3,04	3,92	3,63	4,29	5,42	4,88	4,21	6,42	6,83	6,67	7,0	6,83

Zusammenfassung der Versuchsgruppe 6.2.

Zentrale Dämpfung und spontane Normalisierung des postrotatorischen Nystagmus nach Fentanyl.
In der Spalte A sind die gemittelten Ausgangswerte des pN für die einzelnen Tiere aufgetragen, danach die pN- Werte nach Fentanyl-injektion. $\bar{x}$ entspricht den Mittelwerten des pN aller Tiere jeweils zur gleichen Zeit nach Fentanylapplikation (Mittelwertskurve S.74).



pN- Zeit- Histogramm nach Fentanyl aus den Werten aller Tiere



Idealisierte Kurve der Dämpfung und spontanen Normalisierung des pN nach Fentanyl

6.3. Fentanyl/Lorfan

Nr. 9 / 4. 11. 1969

Leerversuch:

EEG Normales Elektroenzephalogramm in Ruhelage, vorwiegend mit Frequenzen von 4 - 7 c/s. Vermehrt auftretende Wellen des δ-Wellenbandes um 3 c/s sowie eingestreute schnellere Frequenzen von 15 c/s. Die Spannung lag bei 20 - 100 µV. Schon spontan traten einige Spindelansätze auf. In der Phase des postrotatorischen Nystagmus und der positiven Beschleunigung wurde im EEG keine merkliche Veränderung registriert.

perN Im allgemeinen setzte der perrotatorische Nystagmus ohne sichtbare Verzögerung mit dem Drehbeginn ein. Die Frequenz lag anfangs bei 3/sec mit einer Spannung um 900 - 1000 µV. Gegen Ende der Drehung reduzierte sich die Amplitude auf 500 µV; die Schlagfolge blieb konstant.

pN Unmittelbar nach dem Stop war der postrotatorische Nystagmus mit einer Ausschlaghöhe von 500 µV und einer Schlagfolge von 4/sec vorhanden. Im Mittel lag die Frequenz bei 2/sec. Der letzte Ausschlag betrug etwa 200 µV. Die Dauer des pN streute stark um einen Mittelwert von 8,2 sec (± 1,1).

EKG Das EKG hatte eine schnelle Ruhefrequenz von 330/min. Während der Rotation wurde es durch MAP überlagert, daher war die Auswertung unmöglich.

Fentanyl:

0,1 mg Fentanyl wurden innerhalb von 3 sec i. v. injiziert.

Im EEG trat nach ca. 40 sec das typische Muster der hypnotischen Phase des Fentanyl auf. Der perrotatorische Nystagmus war eine Minute post injectionem völlig unterdrückt. Dagegen zeigte der postrotatorische Nystagmus 1/2 Min. post injectionem mit 14 sec einen exzitatorischen Wert. 1 1/2 Minuten nach Fentanylinjektion war auch der pN nicht mehr auszulösen. Auffallend war, daß die Spindeltätigkeit durch den Beschleunigungsreiz stets vollständig gehemmt wurde und sich postrotatorisch eine lange Desynchronisationszeit (bis maximal 14 Sekunden) im EEG durchsetzte.

Lorfan:

Als das Bild der Fentanylwirkung vollständig ausgeprägt vorhanden war, wurden 2 mg Lorfan i. v. injiziert (Injektionsdauer 4 sec).

EEG Die Spindelaktivität wurde nach 30 Sekunden weitestgehend, jedoch nicht vollständig unterdrückt. Es wurden bis zum Versuchsende Spindelbildungen beobachtet, die

stärker als im Leerversuch ausgeprägt waren. In der Phase des pN entstanden jedoch nie Spindeln.

perN Der perrotatorische Nystagmus war erst eine Minute nach Lorfaninjektion wieder zu registrieren, allerdings generell mit kleinerer Amplitude (600 μV) als im Leerversuch. Die Schlagfolge glich sich der Ausgangslage an.

pN Der postrotatorische Nystagmus begann nach der ersten Drehung - 1/2 Minute post injectionem - schlagartig mit einer Amplitude um 600 μV und einer Frequenz von 3/sec. Der letzte Ausschlag hatte noch eine Spannung von 100 μV und die Schlagfolge betrug 2/sec. Die mittlere Dauer des pN lag bei 7,0 $\pm$ 0,6 sec und damit signifikant unter der des Leerversuches ($p < 0{,}001$).

EKG Die Herzfrequenz lag bei 240/min in Ruhe. Während der Rotation war die Auswertung wegen der überlagernden MAP nicht möglich.

In den folgenden Abbildungen sind für jedes Tier nach den einzelnen Protokollen die pN-Werte tabellarisch erfaßt und graphisch dargestellt. Die Abb. auf S. 80 demonstriert die dämpfende Wirkung des Fentanyl und die Blockierung dieser Wirkung durch Lorfan.

9 / 4.11.69 : LEERVERSUCH / FENTANYL / LORFAN

Leerversuch

pN [sec]

5,25	8,25	7,5	8,5	9,5	9,5	9,25	8	9,25	8,25
8,5	8,25	9	7	7,5	9,25	7	8,25		

$\bar{x}$ = 8,2 ± 1,1 sec

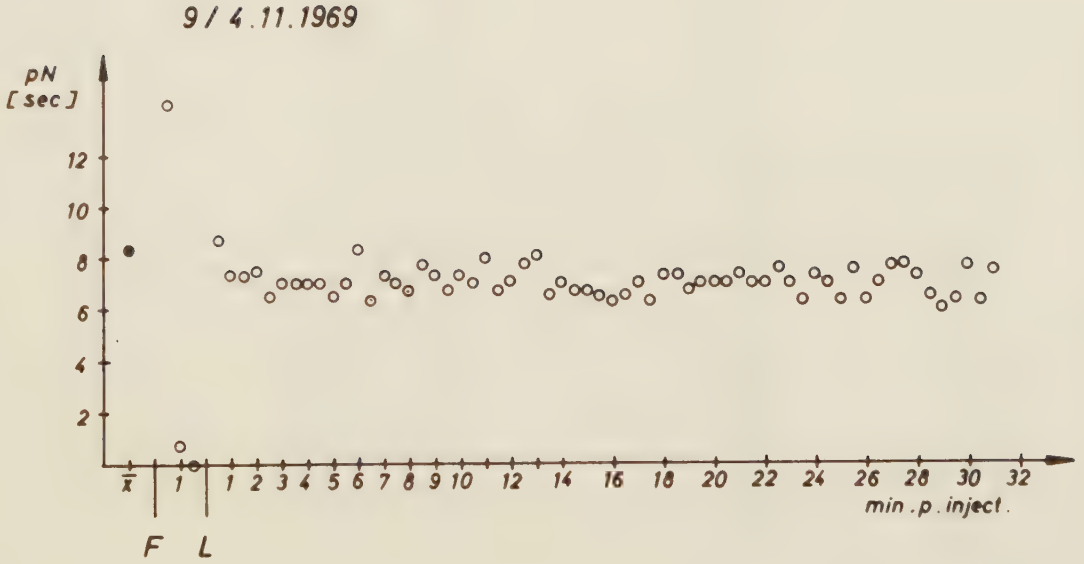
Fentanyl

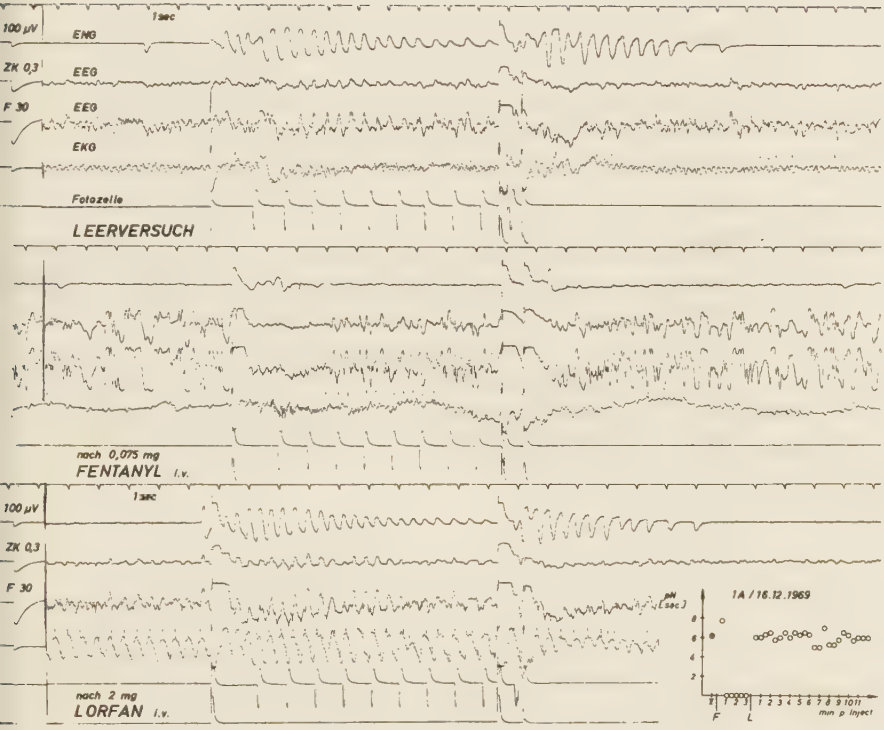
min p inject	½	1	1½
pN [sec]	14	0,75	0

Lorfan

min p inject.	pN [sec]	min p inject.	pN [sec]	min p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]
½	8,75	8½	7,75	16½	6,5	24½	7
1	7,25	9	7,25	17	7	25	6,25
1½	7,25	9½	6,75	17½	6,25	25½	7,5
2	7,5	10	7,25	18	7,25	26	6,25
2½	6,5	10½	7	18½	7,25	26½	7
3	7	11	8	19	6,75	27	7,75
3½	7	11½	6,75	19½	7	27½	7,75
4	7	12	7	20	7	28	7,25
4½	7	12½	7,75	20½	7	28½	6,5
5	6,5	13	8	21	7,25	29	6
5½	7	13½	6,5	21½	7	29½	6,25
6	8,25	14	7	22	7	30	7,75
6½	6,25	14½	6,75	22½	7,5	30½	6,25
7	7,25	15	6,75	23	7	31	7,25
7½	7	15½	6,5	23½	6,25	31½	
8	6,75	16	6,25	24	7,25	32	

$\bar{x}$ = 7,0 ± 0,6 sec


9 / 4.11.1969
pN
[sec]
12
10
8
6
4
2
x̄
1
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32
min. p. inject.
F
L



Beispiel für die Auslöschung des Fentanyleffektes in ENG und EEG durch Lorfan (3. Block).
Rechts unten pN- Zeit- Histogramm dieses Falles.

Nr. 9 / 20. 11. 1969

Leerversuch:

EEG Enzephalogramm in Ruhelage, mit einigen δ-Wellen und eingeblendeten Frequenzen des β-Wellenbandes. Die Spannung betrug 20 - 80 µV. Keine spontanen Spindelbildungen.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte unmittelbar mit dem Drehbeginn mit einer instabilen Anfangsphase ein. Die Amplitude entsprach 1000 µV und die Frequenz 3,5/sec. Am Drehende reduzierte sich die Spannung auf 200 µV und die Frequenz auf 2/sec.

pN Der postrotatorische Nystagmus begann ohne sichtbare Verzögerung mit dem Ende der positiven Beschleunigung, anfangs mit einer Frequenz von 4/sec und einer Ausschlaghöhe von 400 µV. Die Frequenz reduzierte sich am Ende des pN auf 2/sec und der letzte Ausschlag hatte eine Amplitude von 200 µV. Die Dauer des pN betrug im Mittel 6,9 ± 0,9 sec.

EKG Die Ruhefrequenz des Herzens lag bei 300/min. Innerhalb der Beschleunigung erhöhte die Schlagfrequenz auf 360/min.

Fentanyl:

0,1 mg Fentanyl wurden innerhalb von 10 sec i. v. injiziert.

EEG 18 Sekunden nach dem Injektionsende traten im Elektroenzephalogramm erste Spindelgruppen auf, denen später trägere Wellen um 2 - 3 c/s folgten. Dieses Fentanylmuster ließ sich durch den Rotationsreiz vollständig unterdrücken. Die postrotatorisch auftretende Desynchronisationsphase entsprach bis zur 2. Drehung der Länge des pN. In der Folgezeit verkürzte sich die pD auf 6 - 8 sec Dauer.

perN Der perrotatorische Nystagmus blieb, wenn auch mit einer instabilen Anfangsphase, bis zur 3. Rotation, d. h. bis zu 1 1/2 Minuten für die übliche Dauer erhalten und endete erst mit dem Stop. Nach 2 Minuten wurden nur noch Rudimente des perN in Form einiger sinusoidaler Ausschläge registriert.

pN Bis zur ersten Minute nach Injektionsende war der postrotatorische Nystagmus exzitatorisch verlängert (auf 11 bzw. 10 sec). Der pN setzte aber bei diesen beiden Drehungen nicht unmittelbar nach dem Stop, sondern erst nach einer initialen Inhibitionsphase von etwa 3 sec Dauer ein. Von der 3. Drehung ab, d. h. nach 1 1/2 Minuten, konnte ein pN nicht mehr ausgelöst werden.

EKG Im Elektrokardiogramm verlangsamte sich 2 Minuten nach der Fentanylapplikation die Frequenz auf 150/min. In der Beschleunigungsphase erhöhte sich die Frequenz auf 180 - 200/min.

Lorfan:

4 1/2 Minuten nach der Fentanylinjektion wurden 2 mg Lorfan i. v. appliziert (Injektionsdauer 2 sec).

EEG Unmittelbar nach dem Injektionsende war das Fentanylmuster im Elektroenzephalogramm ausgelöscht. Selbst Ansätze von Spindeln konnten bis zum Beobachtungsschluß nach 8 Minuten nicht mehr nachgewiesen werden.

perN Schon nach der 1. Drehung (1/2 Minute post injectionem) hatte der perrotatorische Nystagmus seine Ausgangslage im Leerversuch wieder erreicht und blieb auch in der Folge konstant.

pN Schlagartig mit dem ersten Stop, d. h. nach 1/2 Minute, setzte der postrotatorische Nystagmus bereits wieder ein. Bis zur 1. Minute post injectionem war er verkürzt, spielte sich danach aber auf den Mittelwert von $5{,}3 \pm 1{,}0$ sec ein und lag damit signifikant unter dem des Leerversuches ($p < 0{,}001$).

EKG Nach der Lorfaninjektion erhöhte sich die Herzfrequenz auf 240/min und betrug während der Drehungen 300/min.

9 / 20.11.1969 FENTANYL / LOPIAN

Leerversuch pN [sec]

6,5	6	6,5	4	8	6,25	7,75	6,25	6,75	8,25
7	7,25	7,5	6,5	6,75	7,5	7,25	7,75	7,25	7,5
7	6,75	6,25							

$\bar{x}$ = 6,9 ± 0,9 sec

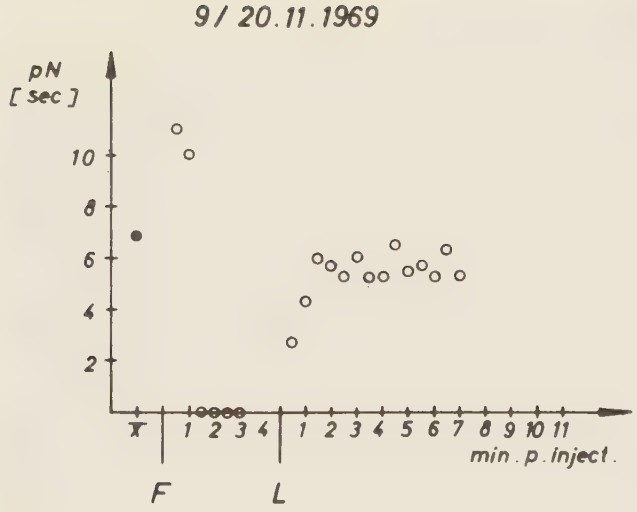
Fentanyl

min p inject.	½	1	1½	2	2½	3
pN [sec]	11	10	0	0	0	0

Lorfan

min p inject	pN [sec]	min.p inject.	pN [sec]	min p inject	pN [sec]
½	2,75	3	6	5½	5,75
1	4,25	3½	5,25	6	5,25
1½	6	4	5,25	6½	6,25
2	5,75	4½	6,5	7	7,25
2½	5,25	5	5,5	7½	

$\bar{x}$ = 5,3 ± 1,0 sec


9 / 20.11.1969
pN
[sec]
10
8
6
4
2
x
1 2 3 4
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
min . p . inject .
F
L

Nr. 1 A / 16. 12. 1969

Leerversuch:

EEG Spannungsgeringes Elektroenzephalogramm mit ϑ-Grundrhythmus, selten auftretenden langsamen Frequenzen von 3 c/s und eingestreuten schnelleren Frequenzen des β-Wellenbereiches um 15 c/s. Die Spannung betrug 20 - 60 μV. Keine spontanen Spindelbildungen. Das EEG veränderte sich während der Beschleunigung und in der Phase des pN nicht sichtlich.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte zu Beginn der Drehung mit einer instabilen Anfangsphase von 1 - 2 Sekunden Dauer ein und stabilisierte sich dann mit einer Amplitude von 600 μV und einer Schlagfolge von 2/sec. Am Ende der Rotation verkleinerte sich die Ausschlaghöhe auf 200 μV. Dagegen blieb die Frequenz gleich.

pN Unmittelbar nach dem Stop zeigte sich der postrotatorische Nystagmus überwiegend mit einer unregelmäßigen Anfangsphase. Nach der Stabilisierung hatte der pN eine Schlagfolge von 2,5/sec bei einer Spannung um 600 μV. In der Mitte des pN betrug die Frequenz 2/sec. Die letzten Ausschläge entsprachen 150 μV. Die mittlere Dauer des pN lag bei 6,1 $\pm$ 0,4 sec.

EKG In Ruhe wurde eine Herzfrequenz von 270/min registriert. Während der Rotation erhöhte sich die Frequenz auf 330/min.

Fentanyl:

0,1 mg Fentanyl wurden in 7 sec i. v. injiziert. Zwar zeigten sich im EEG die typischen Fentanyleffekte, jedoch blieb der postrotatorische Nystagmus unberührt. Deshalb wurden 7 Minuten nach der ersten Injektion noch 0,075 mg Fentanyl in 10 Sekunde nachinjiziert.

EEG Im EEG verstärkte sich die Spindeltätigkeit und auch die trägen Wellen wurden häufiger. Das Fentanylmuster im EEG konnte durch den Reiz der positiven Beschleunigung nur kurzfristig unterdrückt werden.

perN Der perrotatorische Nystagmus war schon 1/2 Minute nach Injektionsende nicht mehr zu registrieren.

pN Nach der ersten Drehung (1/2 Minute post inject.) war der postrotatorische Nystagmus exzitatorisch verlängert. In den folgenden negativen Beschleunigung war er praktisch ausgelöscht.

EKG Die Schlagfolge im EKG wurde schon unter der Injektion arrhythmisch und langsamer (180/min). Während der Rotation stieg die Frequenz auf 240/min an.

Lorfan:

4 Minuten nach der 2. Fentanylapplikation wurden 2 mg Lorfan innerhalb von 4 Sekunden i. v. injiziert.

EEG Schon 10 Sekunden nach Injektionsende war das Fentanylmuster im EEG verschwunden.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte schlagartig bei der ersten Drehung wieder ein und entsprach in bezug auf Frequenz und Amplitude der Ausgangslage.

pN Ebenso wie der perN verhielt sich der postrotatorische Nystagmus. Die mittlere Dauer des pN betrug 6,0 ± 0,5 sec und unterschied sich damit nicht signifikant von der des Leerversuches ($p < 0,5$).

EKG Das Elektrokardiogramm wurde wieder frequenter und rhythmisch. 2 Minuten nach der Lorfanapplikation war praktisch die Ausgangslage erreicht.

1A / ♀ 12 1969

Leerversuch

pN [sec]										
	7	6,25	6	6	6	6	6	6	6	6
	6	6	6	6	6					

$\bar{x}$ = 6,1 ± 0,4 sec

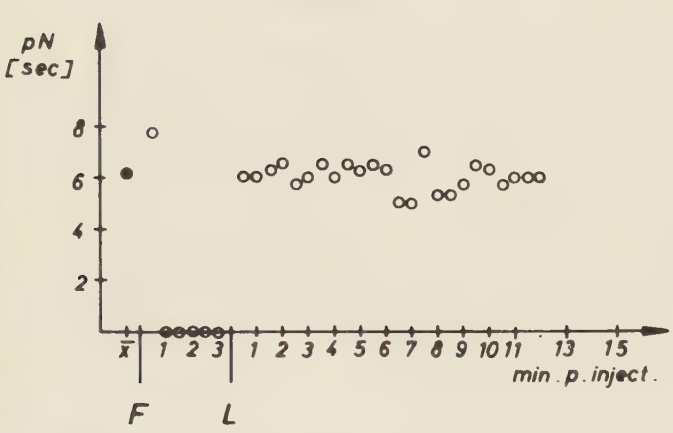
Fentanyl

min. p. inject	½	1	1½	2	2½	3
pN [sec]	7,75	0	0	0	0	0

Lorfan

min. p inject	pN [sec]	min. p inject	pN [sec]	min. p inject	pN [sec]
½	6	4½	6,5	8½	5,25
1	6	5	6,25	9	5,75
1½	6,25	5½	6,5	9½	6,5
2	6,5	6	6,25	10	6,25
2½	5,75	6½	5	10½	5,75
3	6	7	5	11	6
3½	6,5	7½	7	11½	6
4	6	8	5,25	12	6

$\bar{x}$ = 6,0 ± 0,5


1A / 16.12.1969
pN
[sec]
8
6
4
2
x̄
1 2 3
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 13 15
min. p. inject.
F
L

Nr. 4 / 16. 12. 1969

Leerversuch:

EEG Elektroenzephalogramm in Ruhelage mit 4 - 7 c/s, einigen δ-Wellen und einer Spannung zwischen 20 und 100 µV. In der Phase des pN und während der Rotation trat keine wesentliche Veränderung auf. Keine spontanen Spindelbildungen.

perN Zumeist in typischer Weise ablaufender perrotatorischer Nystagmus mit einer Anfangsfrequenz von 4/sec und einer Spannung entsprechend 800 µV. Die Amplitude reduzierte sich im Verlauf jeder Drehung sukzessive und betrug am Ende der Drehung noch 250 µV. Dagegen blieb die Frequenz konstant.

pN Schlagartig mit dem Stop einsetzender postrotatorischer Nystagmus. Anfangsamplitude von 700 - 800 µV. Die Schlagzahl lag bei 3/sec. Im Bereich des Mittelwertes hatte der pN noch eine Frequenz von 2/sec. Die letzten Schläge betrugen 200 µV. Die Dauer des pN schwankte um den Mittelwert von 7,9 sec mit ± 0,9 sec.

EKG Die Herzfrequenz lag in Ruhe bei 240/min und erhöhte sich auf 300/min während der Drehung.

Fentanyl:

0,1 mg Fentanyl wurden in 5 sec i. v. injiziert.

EEG 20 Sekunden nach Injektionsende machten sich im Elektroenzephalogramm die ersten Spindelansätze bemerkbar. Allerdings wurden sie durch die folgende positive Beschleunigung unterbrochen und das eigentliche Fentanylmuster trat erst 10 Sekunden nach dem ersten Stop auf. Während der nächsten Rotationen wurden die Spindeln nur in der ersten Hälfte der Drehung inhibiert. Postrotatorisch zeichnete sich im EEG eine Desynchronisation ab, die lediglich eine halbe Minute post injectionem mit der Länge des pN übereinstimmte, bei den folgenden negativen Beschleunigungen aber nur für 2 - 3 Sekunden zu registrieren war.

perN Der perrotatorische Nystagmus war zuerst noch unregelmäßig und mit kleiner Amplitude (um 300 µV) zu beobachten. Von der 6. positiven Beschleunigung ab, also 3 Minuten post injectionem, war er nicht mehr zu registrieren.

pN Nur nach dem 1. und 2. Stop konnte noch ein postrotatorischer Nystagmus ausgelöst werden. Danach war er vollkommen inhibiert.

EKG Die Ruhefrequenz war nach Fentanylapplikation bis auf 120/min reduziert. Während der Rotation stieg sie auf 150/min an.

Lorfan:

4 Minuten nach Fentanyl wurden 2 mg Lorfan innerhalb von 4 Sekunden i. v. injiziert.

EEG Schon 20 Sekunden nach Injektionsende normalisierte sich das EEG. Auch im weiteren Verlauf traten nie mehr Spindelaktivitäten und träge Wellen auf.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte sofort mit dem Beginn der ersten positiven Beschleunigung wieder ein und erreichte in der 2., also bereits nach einer Minute, seine Ausgangslage.

pN Schon nach dem ersten Stop glich der postrotatorische Nystagmus dem des Leerversuches. Der Mittelwert der Dauer des pN betrug 7,8 $\pm$ 0,4 sec und unterschied sich nicht von dem des Leerversuches ($p < 0,90$).

EKG Das EKG normalisierte sich gleichfalls schon in der ersten Minute post injectionem.

4 / 16.12.1969

Leerversuch

pN [sec]

8,5	7,75	7	8,5	6,75	10	8	9	7,25	6,75
8,25	9,25	7,5	7	7,5	7,5	7,25	7,5		

$\bar{x} = 7,9 \pm 0,9$ sec

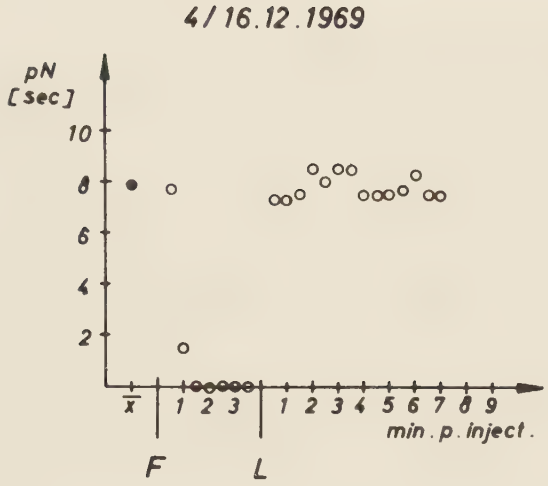
Fentanyl

min p inject	½	1	1½	2	2½	3	3½
pN [sec]	7,75	15	0	0	0	0	0

Lofan

min p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]
½	7,25	3	8,5	5½	7,75
1	7,25	3½	8,5	6	8,25
1½	7,5	4	7,5	6½	7,5
2	8,5	4½	7,5	7	7,5
2½	8	5	7,5	7½	

$\bar{x} = 7,8 \pm 0,4$ sec


4/16.12.1969
pN
[sec]
10
8
6
4
2
x̄
1 2 3
1 2 3 4 5 6 7 8 9
min. p. inject.
F
L

Nr. 1 A / 13. 1. 1970

Leerversuch:

EEG Typisches Elektroenzephalogramm in Ruhelage mit Frequenzen um 4 - 7 c/s, wenigen langsamen Wellen des δ-Wellenbandes, eingeblendeten schnelleren Frequenzen um 15 c/s und einer Spannung von 20 - 100 µV. Perrotatorisch ist das EEG infolge auftretender Muskelaktionspotentiale nicht beurteilbar. Keine merkliche Änderung des EEG in der Phase des pN.

perN Zumeist begann der perrotatorische Nystagmus mit einer instabilen Anfangsphase von 2 - 3 Sekunden Dauer. Häufig war er auch im weiteren Verlauf von sehr kurzen instabilen Strecken (bis zu 1 Sekunde anhaltend) unterbrochen. Die Amplitude betrug anfangs 600 - 800 µV bei einer Frequenz von 3/ sec und am Ende der Drehung noch 300 µV bei einer Schlagzahl von 2/sec.

pN Unmittelbar mit dem Beginn der negativen Beschleunigung war der postrotatorische Nystagmus mit einer Frequenz von 2/sec und einer Amplitude von 800 µV zu registrieren. Die Schlagfolge verminderte sich nur wenig und erreichte zum Zeitpunkt des Mittelwertes 1,5/sec. Dagegen reduzierte sich die Spannung kontinuierlich und der letzte Ausschlag entsprach noch etwa 400 µV. Die mittlere Dauer des pN lag bei 6,2 + 0,6 sec.

EKG Das Elektrokardiogramm hatte eine Ruhefrequenz von 240/min. Während der Rotation wurden 300 Herzschläge in der Minute registriert.

Fentanyl:

0,1 mg Fentanyl wurden innerhalb von 6 Sekunden i. v. injiziert.

EEG Im EEG fanden sich 26 Sekunden nach Injektionsende Ansätze von Spindelbildungen. Nach der 2. Drehung, d. h. nach einer Minute, war das typische Fentanylmuster im EEG zu sehen. Der per- und postrotatorische Nystagmus jedoch wurde nur ungenügend inhibiert. Deshalb erfolgte eine zweite Fentanylinjektion.

Fentanyl:

7 Minuten nach der 1. Injektion wurden 0,05 mg Fentanyl nachinjiziert.

perN Der perrotatorische Nystagmus war 1 1/2 Minuten post injectionem praktisch Null. Vorher wurde er als Pendelnystagmus mit einer Amplitude von knapp 400 µV aufgezeichnet.

pN Bis zu 1 1/2 Minuten war der postrotatorische Nystagmus exzitatorisch verlängert. Er lief in Form von sinusoidalen Bewegungen mit einer Amplitude um 200 - 300 µV ab. 2 Minuten post injectionem konnten keine deutlichen dem pN zugehörige Ausschläge mehr erkannt werden.

Lorfan:

3 1/2 Minuten nach der 2. Fentanylapplikation wurden 2 mg Lorfan innerhalb von 5 sec i. v. injiziert.

Sowohl der perrotatorische als auch der postrotatorische Nystagmus glich sich praktisch sofort wieder der Ausgangslage an. Im EEG ließ sich die hypnotische Komponente des Fentanyl nicht mehr nachweisen. Wie diese bioelektrischen Vorgänge war auch das EKG 1 Minute nach der Lorfaninjektion der Ausgangslage im Leerversuch entsprechend. Die mittlere Dauer des pN lag bei 6,1 $\pm$ 0,7 sec. Sie unterschied sich nicht signifikant von dem Mittelwert des postrotatorischen Nystagmus im Leerversuch ($p < 0,70$).

1 A / 13.1.1970

Leerversuch

pN [sec]										
	6,25	6,5	6	6,5	6	5,5	5	6,5	5,25	6,25
	7	7	5,75	6	6,25	6,25	7	5,5	7	6,25
	5,25	6,25	6,25							

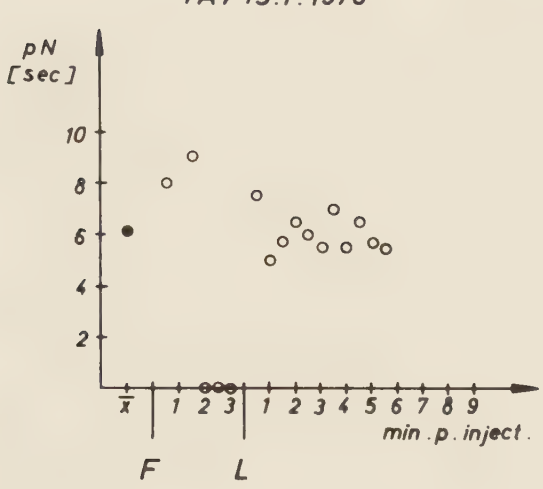
$\bar{x}$ = 6,2 ± 0,6 sec

Fentanyl

min p inject.	½	1	1½	2	2½	3
pN [sec]	8		9	0	0	0

Lorfan

min p inject	pN [sec]	min p inject	pN [sec]
½	7,5	3½	7
1	5	4	5,5
1½	5,75	4½	6,5
2	6,5	5	5,75
2½	6	5½	5,5
3	5,5	6	


1A / 13.1. 1970
pN
[sec]
10
8
6
4
2
x̄
1 2 3
1 2 3 4 5 6 7 8 9
min. p. inject.
F
L

4 / 3. 2. 1970

Leerversuch:

EEG Typisches Elektroenzephalogramm in Ruhelage mit Frequenzen des ϑ-Wellenbereiches, einigen langsamen δ-Wellen, sehr selten eingeblendeten schnelleren Frequenzen um 15 c/s und einer Spannung zwischen 20 und 70 µV. Schon spontan traten einige Spindelgruppen auf. Das EEG war während der Rotation immer von erheblichen Muskelaktionspotentialen überlagert, so daß auf den Versuch verzichtet wurde, evtl. vorhandene unterlagerte Frequenzen herauslesen zu wollen. Eine postrotatorische Desynchronisation war nicht zu beobachten.

perN In charakteristischer Weise verlaufender perrotatorischer Nystagmus mit einer instabilen Anfangsphase von 2 - 3 Sekunden Dauer. Die Amplitude betrug anfangs 300 µV und die Frequenz 3/sec. Am Drehende konnte noch eine Schlagzahl von 2/sec und eine Spannung von 100 µV registriert werden.

pN Unmittelbar am Beginn der negativen Beschleunigung setzte der postrotatorische Nystagmus zumeist mit einer unregelmäßigen, 2 - 3 Sekunden dauernden Anfangsphase ein. Die Frequenz betrug 3/sec und die Amplitude anfangs 300 µV. Im Bereich des Mittelwertes war noch eine Frequenz von 2/sec zu registrieren und der letzte Ausschlag betrug 100 µV. Die mittlere Dauer des pN lag bei 6,3 $\pm$ 0,4 sec.

EKG Während der Rotation war das EKG infolge auftretender MAP nicht auswertbar. In Ruhe lag die Frequenz bei 240 - 270/min.

Fentanyl:

2 mg Fentanyl wurden in 10 Sekunden i. v. appliziert.

EEG Das eigentliche Fentanylmuster im EEG mit großen trägen Wellen und Spindelaktivitäten prägte sich hier erst nach etwa 70 Sekunden aus. Vorher zeigten sich lediglich Spindelansätze. Die postrotatorische Desynchronisationssphase hatte nach der 1. Beschleunigung, 1/2 Minute post injectionem, die gleiche Länge wie der pN. In der Folgezeit verkürzte sich die pD auf durchschnittlich 5 - 6 Sekunden Dauer.

perN Der perrotatorische Nystagmus war in der 1. Drehung noch unverändert. Im Verlaufe weiterer Rotationen nahm er die Gestalt eines unregelmäßigen Pendelnystagmus mit einer Amplitude von ca. 100 µV an. Später waren nur noch einzelne Ausschläge zu beobachten.

pN Nach dem ersten Stop lag die Dauer des postrotatorischen Nystagmus weit über der des Mittelwertes im Leerversuch. Nach der 3. Drehung, also nach 1 1/2 Minuten, wurde er vollkommen inhibiert.

EKG Die Herzfrequenz verlangsamte sich ungefähr 3 Minuten post injectionem auf 180/min. Eine gewisse Beschleunigung wurde durch den Drehreiz erzielt, jedoch war durch die hier vorhandenen MAP eine genaue Analyse unmöglich.

Lorfan:

3 1/2 Minuten nach der Fentanylapplikation wurden 2 mg Lorfan in 5 Sekunden intravenös injiziert.

Das EEG normalisierte sich schon 20 Sekunden nach Injektionsende. Der per- und auch der postrotatorische Nystagmus glichen sich schon in der 1. Beschleunigung der Ausgangslage an, jedoch mit kleinerer Amplitude (um 250 µV). Die mittlere Dauer des pN lag jetzt bei 6,5 ± 0,3 sec und zeigte keinen signifikanten Unterschied zum Leerversuch ($p < 0,2$). Die Herzfrequenz stieg schon 20 Sekunden post injectionem wieder auf 240/min an.

4 / 3 2 1y 0(

Leerversuch

pN [sec]										
	6,5	6,25	6,75	7	7	6,5	6,25	6	6,75	6,25
	6	6,75	6	6	6	6	6,25	5,75	7	5,75
	6,75	5,75	6,75	5,5	6,25	6,5	6,5	6,25	6,5	

$\bar{x}$ = 6,3 ± 0,4 sec

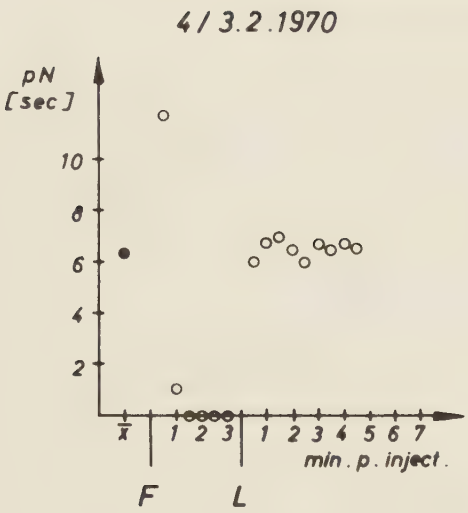
Fentanyl

min p. inject	½	1	1½	2	2½	3
pN [sec]	11,75	1	0	0	0	0

Lorfan

min p. inject	½	1	1½	2	2½	3	3½	4	4½
pN [sec]	6	6,75	7	6,5	6	6,75	6,5	6,75	6,5

$\bar{x}$ = 6,5 ± 0,3 sec


4 / 3.2 .1970
pN
[sec]
10
8
6
4
2
x̄
1 2 3
1 2 3 4 5 6 7
min . p . inject .
F
L

Zusammenfassung der Versuchsgruppe 6.3.

Leerversuch:

EEG Die Elektroenzephalogramme aller 6 Kaninchen zeigten einen normalen Ruherhythmus mit ϑ- und nur einzelnen, eingeblendeten δ-Wellen. Mit Ausnahme von einem Tier fanden sich im EEG außerdem auch noch β-Wellen um 15 c/s. Die Spannung betrug 20 bis maximal 100 µV. Bei 2 Tieren konnten schon spontan einige Spindelgruppen beobachtet werden, die durch vestibuläre Reize jedoch weitgehend inhibiert wurden. In der Phase des postrotatorischen Nystagmus und während der Beschleunigung erfolgte keine merkliche Beeinflussung des Grundrhythmus.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte bei allen Tieren ohne sichtbare Verzögerung unmittelbar mit dem Beginn der positiven Beschleunigung ein. In 4 Fällen hatte er eine instabile Anfangsphase von 2 - 3 Sekunden Dauer. Die Ausschlaghöhe lag im Bereich von 600 µV - 1 mV, nur einmal wurden 300 µV registriert. Die Anfangsfrequenz lag zwischen 2 und 4/sec. Am Ende des perN wurden meist nur noch Amplituden von 100 - 300 µV und eine Schlagzahl von etwa 2/sec aufgezeichnet. In 2 Fällen blieb die Frequenz jedoch durchweg konstant. Bei einem Tier war der perN in seinem Verlauf unregelmäßig und wurde mehrfach kurz unterdrückt.

pN Der postrotatorische Nystagmus setzte ebenfalls ohne sichtbare Verzögerung mit dem Beginn der negativen Beschleunigung ein. Eine instabile Anfangsphase stellte sich in 2 Fällen dar. Dabei ist zu bemerken, daß häufig der perN ebenfalls eine instabile Anfangsphase hatte. Jedoch ist es nicht zwangsläufig, daß bei einem Tier mit instabilem perN auch der pN sich so verhält. Die Ausschläge des pN hatten Anfangswerte von 300 - 800 µV und waren fast immer geringer als die des perN. Die Anfangsfrequenz betrug 2 - 4/sec. Die letzten Ausschläge hatten nur noch eine Spannung von 200 - 400 µV. Zum Zeitpunkt des Mittelwertes verlangsamte sich die Frequenz im Schnitt auf 2/sec. Im Mittel betrug die Dauer des pN 6 - 8 Sekunden.

EKG Die Herzfrequenz lag zwischen 240 und 330/min. Während der Drehung erhöhte sie sich um 30 - 60 Schläge.

Fentanyl:

EEG Innerhalb der ersten Minute nach Injektionsende hatte sich im EEG bei allen Tieren das typische Fentanylmuster mit δ-Wellen und massiven Spindeln ausgebildet. 2 Tiere erhielten wegen der ungenügenden Dämpfung des Nystagmus eine Nachinjektion von 0,05 mg

Fentanyl. Die Spindelbildungen wurden in 4 von insgesamt 6 Fällen durch den Beschleunigungsreiz vollständig unterdrückt. Eine postrotatorische Desynchronisationsphase (pD) war ebenfalls in 4 Fällen vorhanden. Sofern kurz nach der Injektion noch ein postrotatorischer Nystagmus erschien, hatte die pD die gleiche Dauer wie dieser. Später hielt sie nur für 2 - 6 Sekunden an. In einem Fall erreichte sie gleich nach der ersten Drehung den extremen Wert von 14 Sekunden (pN hier ebenfalls 14 sec) und blieb nach weiteren Drehungen auch konstant bei dieser Dauer.

perN Der perrotatorische Nystagmus war zumeist bis zur 3. Rotation post injectionem - also bis 1 1/2 Minuten - in Form eines unregelmäßigen Pendelnystagmus mit kleiner Amplitude zu registrieren. Nur einmal war er schon während der ersten Drehung vollkommen unterdrückt und in einem anderen Fall waren stets einige kleine Nystagmusschläge zu beobachten.

pN In 5 Fällen hatte der postrotatorische Nystagmus nach den ersten beiden negativen Beschleunigungen exzitatorische Werte bis maximal 14 Sekunden. Der pN zeigte in einem Fall nach dem Stop zunächst ein längeres "nystagmusfreies" Intervall. Danach - mit einer Verzögerung von ca. 3 sec - begann der Nystagmus in Form sinusartiger Abläufe mit kleinerer Amplitude als im Leerversuch. In der 2. Minute post injectionem war der pN bei keinem Tier mehr auszulösen.

EKG Generell erniedrigte sich die Herzfrequenz nach der Fentanylapplikation und zumeist wurde die Schlagfolge arrhythmisch. Die niedrigste Frequenz lag bei 120/min. Der Rotationsreiz verursachte auch unter Fentanyl noch eine Frequenzbeschleunigung um 30/min.

Lorfan:

EEG In 5 Fällen glich sich das EEG innerhalb der ersten 30 Sekunden nach Injektionsende wieder an die Ausgangslage im Leerversuch an. Nur bei einem Tier erfolgte eine ungenügende Auslöschung des Fentanyleffektes. Die Spindeltätigkeit konnte bei diesem Tier zwar durch den Beschleunigungsreiz wieder unterbrochen werden, war aber in der Ruhephase immer vorhanden, wenn auch im ganzen nicht mehr so stark wie nach Fentanylinjektion. Dieses Tier hatte übrigens auch schon im Leerversuch spontan Spindelansätze.

perN Der perrotatorische Nystagmus hatte schon in der ersten Drehung seine Ausgangslage wieder erreicht, abgesehen vor einem Fall, wo er erst in der 2. Rotation - also nach einer Minute - wieder registriert werden konnte.

pN Eine unmittelbare Normalisierung zeigte sich auch beim ersten Stop - also bereits nach 30 Sekunden - im Verhalten des postrotatorischen Nystagmus. Nur einmal erreichte der pN erst nach 1 1/2 Minuten seine Ausgangslage. In 4 Fällen unterschied sich der Mittelwert des pN nach Lorfan nicht von dem des Leerversuches. Nur bei 2 Tieren war der postrotatorische Nystagmus signifikant kürzer als der vor Fentanylapplikation ($p < 0{,}001$).

EKG Das Elektrokardiogramm erreichte spätestens in der 2. Minute nach Lorfanapplikation wieder seine Ausgangslage.

Lorfan hebt demnach - auch in bezug auf die vestibuläre Erregbarkeit - die dämpfende Wirkung des Fentanyl auf, und zwar ohne exzitatorische Tendenz.

6.4. Fentanyl/Pentazocin

Nr. 11 / 13. 11. 1969

Leerversuch:

EEG Die Grundfrequenz lag bei 5 - 7 c/s, die Spannung zwischen 20 und 70 µV. Gelegentlich traten auch einige δ-Wellen um 3 c/s auf. Schon spontan fanden sich einige Spindelbildungen. Während der Rotation erfolgte eine Unterdrückung der Spindeln und eine Verminderung der Spannung auf 20 - 40 µV. Die negative Beschleunigung führte zu keiner auffälligen Grundrhythmusänderung.

perN Überwiegend setzte der perN erst nach einer Latenzzeit von 1 sec ein, blieb für 4 Sekunden instabil und stabilisierte sich erst dann in Frequenz und Amplitude. Bei einigen positiven Beschleunigungen fanden sich nach der Latenzzeit mehrere Nystagmusschläge (bis zu 3), an welche sich ein kurzes nystagmusfreies Intervall anschloss. Nach Ablauf dieser unregelmäßigen Phase begann ein regelmäßiger Nystagmus, der dann bis zum Drehende bestehen blieb. Die Frequenz des perN erreichte im Durchschnitt Werte von 2,5 - 3/sec, die Ausschlaghöhe entsprach etwa 200 µV.

pN Der postrotatorische Nystagmus gestaltete sich bei diesem Tier sehr unterschiedlich. Bei insgesamt 17 Drehungen konnten folgende Formen unterschieden werden:

a) ein normaler Nystagmus (sofort einsetzend) 9 mal,
b) zunächst instabile Phase, (sofort einsetzend) mit später regelrechtem Nystagmus 6 mal,
c) verzögert einsetzende vestibuläre Reizantwort in 2 Fällen, wobei die Verzögerung die Gesamtzeit des pN nicht veränderte.

Bei den pN-Formen a und b fanden sich außerdem singuläre Nachzuckungen nach einer oder mehreren Sekunden. Diese Nachzuckungen stellten keinen P II dar, da sie dem pN gleich-gerichtet verliefen. Die singulären Nachzuckungen, die nach über 2 sec auftraten, wurden für unsere Berechnungen der Gesamtdauer des pN nicht mehr verwandt. Die Schlagfrequenz des pN betrug 2,5 - 3/sec, die Amplitude anfangs bis zu 450 µV und zum Zeitpunkt des Mittelwertes etwa 200 µV. Die letzte Ausschlaghöhe lag bei 100 µV. Die Dauer des pN schwankt um den Mittelwert von 5,7 ± 0,8 sec.

EKG Die Herzfrequenz lag in Ruhe bei 330/min und sank ungewöhnlicherweise während der Drehung auf rund 300/min ab.

Die folgende Tabelle zeigt die pN-Werte des Leerversuches.

Nr. 11/ 13. 11. 1969 Leerversuch

pN [sec]									
6,25	5,50	5,50	5,00	4,00	7,00	5,50	5,50	6,00
5,50	6,00	4,50	5,50	4,75	6,00	6,00	7,50	

$\bar{x} = 5,7 \pm 0,8$ sec

Fentanyl:

Injektion von 1 mg Fentanyl i. v. innerhalb von 3 Sekunden.

Im EEG trat 15 Sekunden post injectionem das typische initiale Fentanylbild mit trägen Wellen (0,5 - 1 c/s) und Spindeln auf. Letztere wurden durch die positive Beschleunigung unterdrückt. Bei negativer Beschleunigung (Stop) zeigte sich im EEG eine kurzdauernde Desynchronisation von 2 - 3 sec. Die vestibuläre Reizantwort (Nystagmus) blieb nach Fentanylapplikation sowohl per- als auch postrotatorisch aus. Das EKG wurde bradykard und arrhythmisch.

Pentazocin:

1 1/2 Minuten nach der Applikation von Fentanyl, nachdem der Nystagmus völlig erloschen war, wurden innerhalb von 40 Sekunden 15 mg Pentazocin i. v. injiziert.

EEG Der perrotatorische Reiz verursachte bis zur 5. Minute post injectionem keine Unterdrückung der trägen Wellen und Spindeln. Von da ab zeigte sich perrotatorisch im EEG ein Desynchronisationseffekt. 5 Sekunden nach Beendigung der 2. Drehung setzte ein tonisch-klonischer Krampf von 70 sec Dauer ein. Dadurch konnte auch in der 3. und 4. Drehung keine Auswertung erfolgen. Nach dem Krampfanfall waren für längere Zeit wieder eine Frequenzverlangsamung und Spindelbildungen zu registrieren, die in der 5. und 6. Drehung (d. h. in der 1. und 2. Drehung nach der paroxysmalen Phase) nicht unterdrückt wurden. Von der 7. Drehung ab zeigte sich wieder eine perrotatorische Desynchronisation, aber erst von der 10. Drehung ab wurden die trägen Wellen und Spindeln perrotatorisch völlig unterdrückt.

pD Die negative Beschleunigung führte erst in der 9. Drehung im EEG zu kurzen Desynchronisationen von 2 sec Dauer. Dagegen hatte der pN schon 2 1/2 Minuten nach Pentazocinapplikation praktisch seinen normalen Wert wieder erreicht. 11 Minuten nach der Injektion entsprach die postrotatorische Desynchronisationszeit praktisch der Zeit des pN. Die pD schwankte um den Mittelwert von $5,6 \pm 1.0$ sec. In Ruhe blieb bis zum Ende des Versuches (53 1/2 Minuten nach Pentazocin) eine Spindeltätigkeit erhalten.

perN Der perN setzte sofort wieder ein. Er war zunächst in Frequenz und Amplitude instabil. Die Ausschläge zeigten bis zur 3. Minute nach Pentazocin 50 - 100 µV und stiegen bis zum Ende der Beobachtung nicht über 150 µV, waren also deutlich kleiner als im Leerversuch.

pN 2 1/2 Minuten nach der Injektion war der Normalwert wieder erreicht. Frühere Beurteilungen waren wegen des Krampfes nicht möglich. Bis zur 9. Minute post injectionem wurde ein Pendelnystagmus mit kleiner Amplitude registriert. Von da an schwankte der pN um den Mittelwert von 5,6 $\pm$ 0,7 sec. Die Dauer des pN nach Pentazocininjektion unterschied sich nicht signifikant vom pN des Leerversuches ($p < 0,80$).

EKG Das Elektrokardiogramm zeigte unter Pentazocin Arrhythmien und eine Bradykardie. Die Frequenzabnahme von 330 auf 160/min wurde besonders in der Ruhephase deutlich. 4 1/2 Minuten post injectionem hatte sich das EKG jedoch wieder normalisiert.

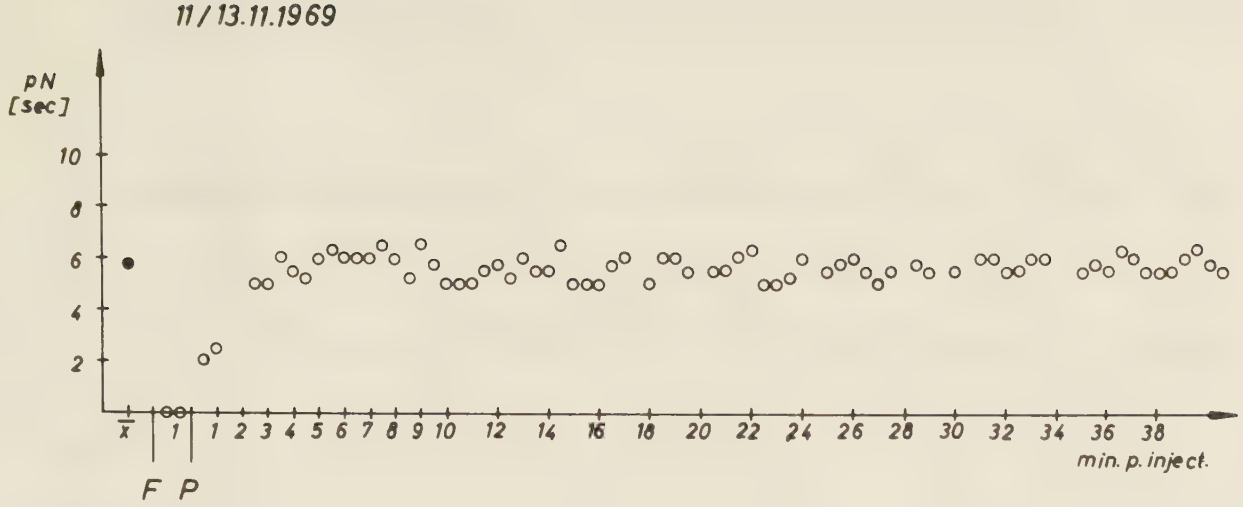
In den folgenden Abbildungen sind die pN- und pD-Werte tabellarisch erfaßt und das Verhalten des pN allein und in der 2. Abbildung der pN zusammen mit der pD nach Fentanyl- und Pentazocinapplikation dargestellt. Die Abbildung auf Seite 110 demonstriert die Wirkung des Fentanyl und die Aufhebung dieser Wirkung durch Pentazocin.

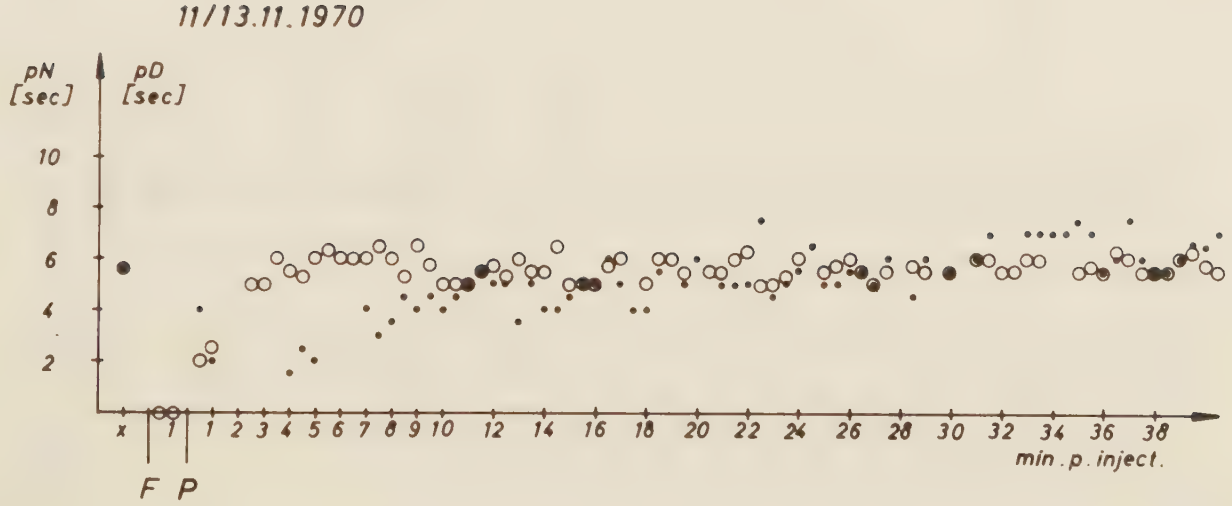
1/13 11 1965 pN und pD nach PENTAZOCIN

min p mg/kg	pN [sec]	pD [sec]	min p mg/kg	pN [sec]	pD [sec]	min p mg/kg	pN [sec]	pD [sec]	min p mg/kg	pN [sec]	pD [sec]	min p mg/kg	pN [sec]
½	2	4	13	6	3,5	25½	5,25	5	38	5,5	> 5	51½	
1	2,5	2	13½	5,5	>	26	6	5,5	38½	5,5	> 5	51	
1½			14	5,5	4	26½	5,5	5,5	39	6	6	50½	6
2			14½	6,5	4	27	5	5	39½	6,25	6,5	52	5,5
2½	5		15	5	4,5	27½	5,5	6	40	5,25	6,5	52½	6,25
3	5		15½	5	5	28			40½	5,5	7		
3½	6		16	5	5	28½	5,25	4,5	41	5,5	5,5		
4	5,5	1,5	16½	5,25	6	29	> 5	6	41½	5,25			
4½	5,25	2,5	17	6	5	29½			42	6			
5	6	2	17½		4	30	5,5	5,5	42½	> 5			
5½			18	5	4	30½	6	6	43	6			
6			18½	6	5,5	31	6	7	43½	6			
6½			19	6		31½	5,5		44	5,5			
7	6	4	19½	5,5	5	32	5,5		44½	5,25			
7½	6,5	3	20		6	32½	6	7	45	6			
8	6	3,5	20½	5,5		33	6	7	45½				
8½	5,25	4,5	21	5,5	5	33½		6	46				
9	6,5	4	21½	6	5	34		6	46½				
9½	5,25	4,5	22	6,25	5	34½	5,5	2,5	47	5,25			
10	5	4	22½	5	7,5	35	5,25	7	47½	6			
10½	5	4,5	23	5	4,5	35½	5,5	5,5	48	5			
11	5	5	23½	5,25	5	36	6,25	6	48½	6			
11½	5,5	5,5	24	6	5,5	36½	6	7,5	49	5			
12	5,25	5	24½		6,5	37	5,5	6	49½	6			
12½	5,25	5	25	5,5	5	37½	5,5	6	50				

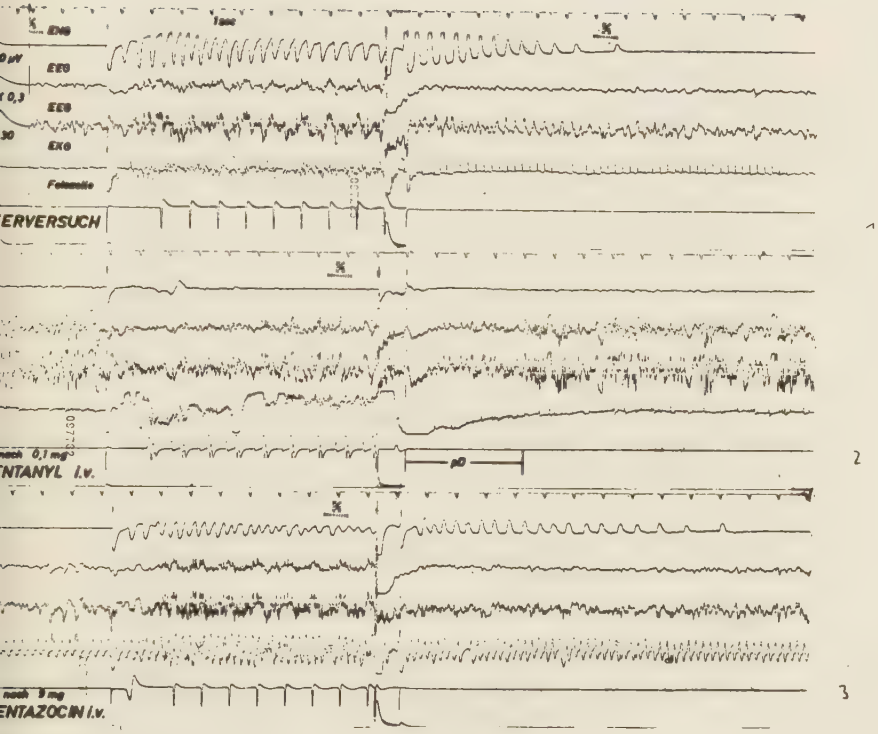
pN : $\bar{x}$ = 5,6 ± 0,7 sec

pD $\bar{x}$ = 5,6 ± 1,0 sec


11 / 13.11.1969
pN
[sec]
10
8
6
4
2
x̄
1
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38
min. p. inject.
F P



Gleiches pN- Zeit- Histogramm wie Abb. Seite 108.
Zusätzlich eingetragen ist die Dauer der postrotatorischen Desynchronisationszeit pD (schwarze Punkte). In diesem Fall ist pD und pN von der 11. Minute ab praktisch gleich.



Auslöschung des Fentanyleffektes durch Pentazocin.
In diesem Fall exzitatorische Verlängerung des pN.

Nr. 15 / 12. 2. 1970

Leerversuch:

EEG Typisches Ruhe-EEG mit Frequenzen von 4 - 7 c/s und einer Spannung von 20 - 50 µV. Gelegentlich traten einige δ-Wellen um 3 c/s auf. Keine spontanen Spindelbildungen. In der Phase des pN keine entscheidende Veränderung gegenüber dem Ruherhythmus. Während der Rotation war die Auswertung unmöglich, da die Kurven durch MAP überlagert waren.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte unmittelbar mit einer Frequenz von 4/sec ein. Am Ende der Rotation betrug sie 3/sec. Die Amplitude lag bei 500 µV. Im Verlauf mehrerer Drehungen verlangsamte sich der perN auf anfänglich 3/sec und gegen Ende der Drehung auf 2 - 2,5/sec.

pN Der postrotatorische Nystagmus setzte schlagartig mit Beginn der negativen Beschleunigung ein. Die Dauer des pN betrug im Mittel 8,1 ± 1,5 sec. Bei 13 der insgesamt 20 negativen Beschleunigungen wurden singuläre Nachzuckungen registriert. Diese traten 1 - 6 Sekunden nach Nystagmusende auf. Nur Nachzuckungen bis zu 2 Sekunden später wurden in die Gesamtdauer des pN einbezogen. Die Schlagfrequenz betrug anfangs 3,5/sec, im Bereich des Mittelwertes nur noch knapp 2/sec. Der Ausschlag entsprach anfangs ca. 400 µV und zum Zeitpunkt des Mittelwertes etwa 300 µV. Der letzte Ausschlag lag bei etwa 200 µV.

EKG Die Ruhefrequenz betrug 300/min. Während der Drehung war das EKG infolge Überlagerung durch MAP nicht auswertbar.

Die folgende Tabelle zeigt die pN-Werte des Leerversuches.

pN [sec]

10,00	10,00	10,00	10,50	9,00	9,25	9,00	8,00
10,00	8,00	8,00	7,50	7,50	6,75	6,50	6,50
6,50	6,75	6,50	6,00				

$\bar{x}$ = 8,1 ± 1,5 sec

Fentanyl:

EEG Nach Injektion von 0,1 mg Fentanyl i. v. (Injektionsdauer 3 sec) trat nur ein unvollständiges Muster der hypnotischen Phase auf. Vorwiegend fanden sich niedere Frequenzen (2 - 3 c/s), jedoch nur Ansätze von Spindelbildungen. Die Wirkung der positiven Beschleunigung auf das EEG konnte wegen der auftretenden MAP nicht registriert werden. Postrotatorisch zeigte sich im EEG eine Desynchronisation, die fast immer mit der Dauer des pN übereinstimmte.

perN Der perrotatorische Nystagmus wurde nur unvollständig unterdrückt. Er setzte um ca. 1 sec verzögert, allerdings nur für etwa 3 sec ein.

pN Der postrotatorische Nystagmus zeigte nur Ansätze einer Unterdrückung. Er war generell etwas verkürzt (Dauer ca. 6 sec) und hatte eine niedrige Schlagfrequenz (schon zu Beginn nur 2/sec). Die Ausschlaggröße blieb im wesentlichen unverändert.

2. Fentanylgabe:

Wegen der unvollständigen Inhibition des pN erfolgte 4 Minuten nach der 1. Fentanylapplikation eine 2. Injektion von 0,1 mg Fentanyl i. v. (Injektionsdauer 7 sec).

EEG Im EEG zeigte sich eine Verstärkung der δ-Komponente, jedoch keine wesentliche Spindelaktivität.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte bei der ersten Drehung (nach 1/2 Minute) um 2 1/2 Sekunden verzögert ein und war nur etwa 1 1/2 Sekunden lang nachweisbar. Nach 1 Minute war der perN vollständig unterdrückt.

pN Nach 1/2 und 1 Minute war der postrotatorische Nystagmus noch mit einer Dauer von 5 sec zu registrieren. Nach der 2. Drehung jedoch nur noch mit einem mehr sinusförmigen Ablauf und einer unregelmäßigen Schlagfolge, sowie einem Ausschlag von 100 - 150 µV. Von der 3. Drehung ab war praktisch kein Nystagmus mehr auszulösen.

Pentazocin:

4 Minuten nach der 2. Fentanylinjektion wurden 21 mg Pentazocin innerhalb von 30 Sekunden injiziert.

EEG Schon bei Injektionsende war das Fentanylmuster im Elektroenzephalogramm ausgelöscht. Gegenüber der Ausgangslage war sogar eine gewisse Beschleunigung des Grundrhythmus zu registrieren. Neben ϑ-Wellen fanden sich vermehrt Frequenzen über 8 c/s. Etwa

2 Minuten nach Pentazocin stellte sich im EEG jedoch wieder eine Spindeltätigkeit ein. Einige Zeit später traten auch wieder langsame Frequenzen auf (ca. 2 - 3 c/s), die sich im Laufe der Zeit noch etwas vermehrten, jedoch nie den Status wie nach Fentanylapplikation erreichten.

pD Die postrotatorische Desynchronisationszeit im EEG war bis zur 5. negativen Beschleunigung nach Pentazocininjektion verlängert; sie war aber in der Regel kürzer als die Dauer des pN. Von der 1. bis zur 8,5. Minute beträgt die Desynchronisationszeit im Mittel 7,5 $\pm$ 2,0 sec. Die pD fällt in der darauffolgenden Beobachtungszeit leicht ab ($\bar{x}$ = 7,2 $\pm$ 0,9), ist aber länger als der pN, der zur gleichen Zeit unter den Ausgangswert absinkt.

perN Bei der ersten Drehung, 1/2 Minute nach Ende der Pentazocinapplikation, setzte der perrotatorische Nystagmus schlagartig und unmittelbar mit Drehbeginn wieder ein. Die Frequenz betrug wieder etwa 3/sec bei 250 - 500 µV. Bis zur 14. Minute post injectionem waren die Ausschläge in der ersten Hälfte der Drehung wesentlich stärker als in der zweiten Hälfte (500 µV bzw. 250 µV). Danach kam es zu einer Angleichung an die Ausgangslage im Leerversuch.

pN Der postrotatorische Nystagmus war ebenfalls sofort wieder voll ausgeprägt. Die Schlagfolge und -größe entsprach der des Leerversuches. Die Dauer war zunächst wesentlich verlängert, am deutlichsten zwischen der 1. und 3. Minute nach der Injektion von Pentazocin. Der pN betrug im Höchstfall etwas über 12 sec, der Mittelwert vom Anfang bis 8 1/2 Minuten post injectionem war 9,4 $\pm$ 1,5 sec. Bis zur 9. Minute post injectionem erfolgte eine sukzessive Verminderung des pN auf den Ausgangswert. Von der 9. Minute ab war dagegen eine bis zum Schluß der Beobachtung zu registrierende Verkürzung des pN gegenüber der Ausgangslage zu sehen: $\bar{x}$ = 6,4 $\pm$ 0,7 sec. Dieser Mittelwert lag signifikant unter dem des Leerversuches ($p < 0{,}001$).

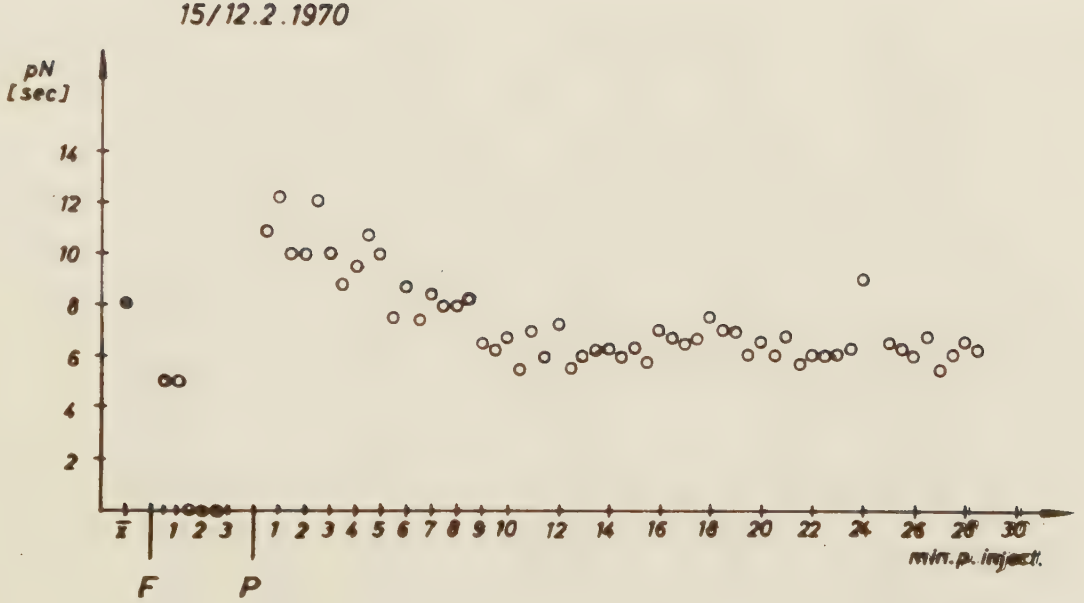
EKG Nach der kurzdauernden Arrhythmie bis zur 1. Minute post injectionem normalisierte sich das EKG. Die Frequenz betrug ca. 240 - 260/min und lag damit unter der Ruhefrequenz (300/min) des Leerversuches.

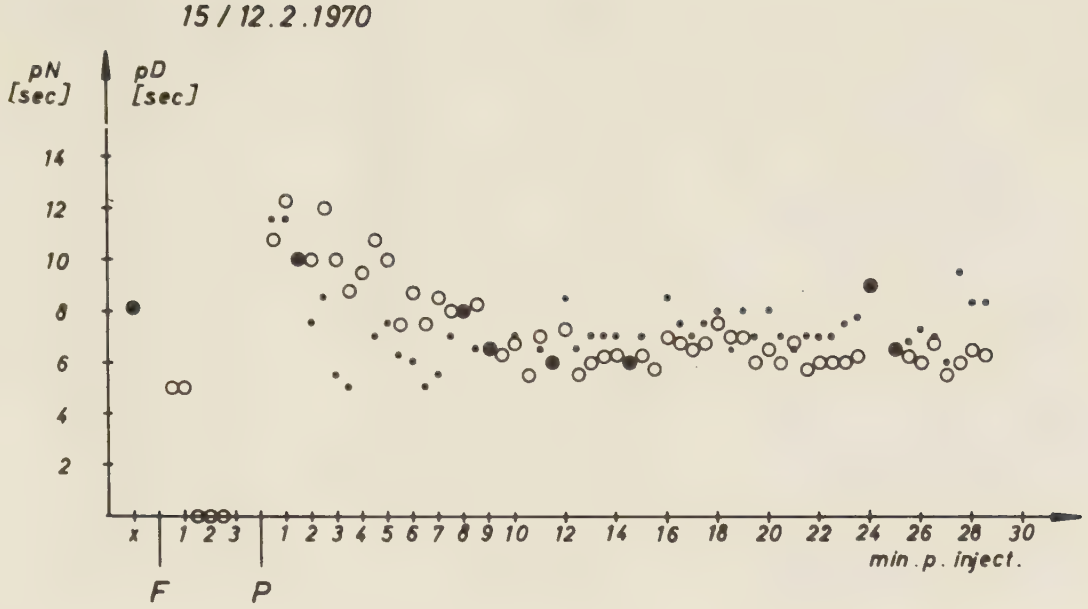
In der folgenden Tabelle ist pN und pD nach Pentazocin dargestellt. Die danach folgenden Abbildungen zeigen das Verhalten des pN und der pD nach Fentanyl und Pentazocin.

15/12 2 1970 pN und pD nach PENTAZOCIN

min. p inject.	pN [sec]	pD [sec]	min. p inject.	pN [sec]	pD [sec]	min. p inject.	pN [sec]	pD [sec]	min. p inject.	pN [sec]	pD [sec]	min. p inject.	pN [sec]	pD [sec]
½	12,75	11,5	6½	7,5	5	12½	5,5	6,5	18½	7	6,5	24½		
1	12,25	11,5	7	8,5	5,5	13	6	7	19	7	8	25	6,5	6,5
1½	10	10	7½	8	7	13½	6,25	7	19½	6	7	25½	6,25	6,75
2	10	7,5	8	8	8	14	6,25	7	20	6,5	8	26	6	7,25
2½	12	8,5	8½	8,25	6,5	14½	6	6	20½	6	7	26½	6,75	7
3	10	5,5	9	6,5	6,5	15	6,25	7	21	6,75	6,5	22	5,5	6
3½	8,75	5	9½	6,25	6	15½	5,75	6	21½	5,75	7	27½	6	9,5
4	9,5	9	10	6,25	7	16	7	8,5	22	6	7	28	6,5	8,25
4½	10,75	7	10½	5,5	5,25	16½	6,75	7,5	22½	6	7	28½	6,25	8,25
5	10	7,5	11	7	6,5	17	6,5	7	23	6	7,5	29		
5½	7,5	6,25	11½	6	6	17½	6,25	7,5	23½	6,25	7,75	29½		
6	8,25	6	12	7,25	8,5	18	7,5	8	24	9	9	30		

pN (½ bis 8½ Minuten) : $\bar{x}$ = 9,4 ± 1,5 sec
pN (9 Min bis Schluß) : $\bar{x}$ = 6,4 ± 0,7 sec
pD (1. bis 8½ Min.) : $\bar{x}$ = 7,5 ± 2,0 sec
pD (9 Min bis Schluß) : $\bar{x}$ = 7,2 ± 0,9 sec


15/12.2.1970
pN
[sec]
14
12
10
8
6
4
2
x̄
1 2 3
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30
min. p. inject.
F
P


15 / 12.2.1970
pN [sec]
pD [sec]
14
12
10
8
6
4
2
x 1 2 3 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30
min.p.inject.
F
P

Nr. 16 / 12. 2. 1970

Leerversuch:

EEG Typisches Elektroenzephalogramm in Ruhe mit Frequenzen von 4 - 6 c/s und einer Spannung von 20 - 120 µV. Vereinzelt traten einige Frequenzen des δ-Wellenbandes um 3 c/s auf. Keine spontanen Spindelbildungen. Perrotatorisch war das EEG immer erheblich von Muskelaktionsströmen überlagert, deshalb mußte auf die Auswertung verzichtet werden In der Phase des postrotatorischen Nystagmus erfolgte im EEG keine entscheidende Veränderung.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte sofort mit einer Frequenz von 4/sec am Beginn der Rotation und am Ende von 2 - 2,5/sec ein. Die Amplitude war relativ hoch und betrug um 550 µV. In 4 von den insgesamt 27 positiven Beschleunigungen setzte der perN wie üblich ein, war dann aber in der Mitte de Drehung für ca. 1 Sekunde instabil und glich danac dem gewohnten Muster.

pN Der postrotatorische Nystagmus setzte schlagartig mit Beginn der negativen Beschleunigung ein. Die Dauer des pN betrug im Mittel 6,0 ± 0,6 sec. In 4 von den insgesamt 27 Drehungen wurden singuläre Nachzuckungen nach 1 Sekunde registriert. Die Schlagfrequenz betrug unmittelbar nach dem Stop 4/sec, am Ende des pN 2/sec. Die Ausschlaghöhe lag anfangs bei etwa 350 µV, zum Zeitpunkt des Mittelwertes bei 200 µV. Die letzte Ausschlaghöhe betrug 150 µV.

EKG Die Frequenz betrug in Ruhe 240/min. Während der Drehung stieg sie auf 300/min an.

Tabelle: Dauer des pN in Sekunden bei 10 Sekunden Drehzeit.

pN [sec]								
	5,00	6,50	7,00	6,50	6,25	6,00	5,50	6,00
	7,00	6,75	6,00	6,00	6,25	5,50	5,25	5,50
	6,25	5,50	6,00	6,00	5,50	7,00	7,00	5,00
	6,00	5,25	5,50					

$\bar{x} = 6,0 \pm 0,6$ sec

Fentanyl:

0,1 mg Fentanyl wurden innerhalb von 7 Sekunden i. v. injiziert.

EEG 16 Sekunden nach Injektionsbeginn traten im EEG einige Frequenzverlangsamungen und Spindelbildungen auf. Insgesamt war aber nur ein unvollständiges Muster der hypnotischen Phase des Fentanyls mit einigen niederen Frequenzen um 2 - 3 c/s vorhanden. Die Wirkung der positiven Beschleunigung auf das El

konnte wegen der auftretenden MAP nicht abgelesen werden.

pD Postrotatorisch zeigte sich eine Desynchronisation die 1/2 Minute post injectionem der Länge des pN gleichkam, nach der 2. Drehung 8 sec dauerte und nach der 3. Drehung (1 1/2 Minuten post injectionem) nur noch 4 1/2 sec lang anhielt.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte prompt mit Beginn der 1. positiven Beschleunigung ein und entsprach dem Bild im Leerversuch. Während der 2. und 3. Rotation war der perN erheblich reduziert und instabil. Es waren praktisch nur noch einzelne Nystagmusschläge zu sehen. Er setzte bei diesen beiden Drehungen außerdem 1 1/2 sec später ein und war nur etwa 2 Sekunden nachweisbar.

pN Der postrotatorische Nystagmus war nach der 1. Drehung noch für 5 Sekunden zu registrieren. Nach der 2. und 3. Drehung war der pN nicht mehr auslösbar.

EKG Die Herzfrequenz verlangsamte sich 1 Minute nach Fentanyl auf 120/min, 1 1/2 Minuten post injectionem wurde die Schlagfolge unregelmäßig und noch etwas langsamer. Während der Drehung lag die Frequenz bei ca. 180/min.

Pentazocin:

3 Minuten nach der Fentanylapplikation wurden 21 mg Pentazocin innerhalb von 57 Sekunden i. v. injiziert.

EEG Auffallend war, daß schon während der Injektion im EEG große träge Wellen mit hoher Amplitude und aufgesetzten Spindelgruppen auftraten. 1 Minute post injectionem, hineinfallend in die 2. Drehung, trat ein tonisch-klonischer Krampf von 15 Sekunden Dauer auf. Nach der Krampfphase bis zum Beobachtungsschluß war das EEG charakterisiert durch Frequenzverlangsamungen und Spindelbildungen.Es fand sich trotz gesteigerter Erregbarkeit im Nystagmogramm keine entsprechende Reaktion im EEG. Der Fentanyleffekt wurde nicht eindeutig blockiert; neben Frequenzen von 5 - 7 c/s kamen nach wie vor Frequenzen des δ-Wellenbandes sowie Spindelbildungen vor.

pD Die postrotatorische Desynchronisationszeit im EEG war von der 1. bis zur 12. Minute kürzer als die Dauer des pN (Tabelle Seite 120). Danach stimmte die pD bis zur 27. Minute nach Pentazocininjektion praktisch mit der Länge des pN überein. In der folgenden Beobachtungszeit bis zum Schluß stieg die postrotatorische Desynchronisationszeit an ($\bar{x}$ = 7,3 ± 2,0 sec), während in der gleichen Zeit der pN kontinuierlich unter die Ausgangslage absank.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte schlagartig mit der 1. Drehung, 1/2 Minute nach Ende der Pentazocininjektion, wieder ein. Er hatte eine kleinere Amplitude (um 400 µV) als im Leerversuch und wurde in der 2. Hälfte der Rotation sinusoidal, mit einer Ausschlaghöhe von nur rund 200 µV. Die Frequenz betrug 3/sec. Nach der Krampfphase stabilisierte er sich langsam und erreichte in der 17. Minute post injectionem die Ausgangslage im Leerversuch und blieb bis zum Beobachtungsschluß konstant.

pN Der postrotatorische Nystagmus trat sofort nach dem 1. Stop wieder auf. Er war zwar unregelmäßig in Frequenz und Amplitude, dauerte aber bis zu 14,75 sec. Diese exzitatorische Phase hielt bis zur 8. Minute post injectionem an. Von da ab war bis zum Schluß der Untersuchung der pN gegenüber der Ausgangssituation im Leerversuch sogar deutlich verkürzt ($\bar{x}$ = 4,0 ± 0,6 sec). Dieser Mittelwert lag signifikant unter dem des Leerversuches ($p < 0{,}001$).

EKG Nach der unter der Injektion von Pentazocin auftretenden Bradykardie (f = 80/min) stieg die Frequenz am Injektionsende wieder schnell an und blieb dann konstant bei 240/min.

Auf den folgenden Seiten sind die pN- und pD-Werte nach Pentazocininjektion tabellarisch erfaßt und graphisch dargestellt.

16/12 2.1970 pN und pD nach PENTAZOCIN

min. p in/sec	pN [sec]	pD [sec]	min p in/sec	pN [sec]	pD [sec]	min p in/sec	pN [sec]	pD [sec]	min p in/sec	pN [sec]	pD [sec]	min p in/sec	pN [sec]	pD [sec]
½	10,5		10½	6	4,25	20½	5	6	30½	4	6	40½	3,75	7,5
1			11	5,5	4,5	21	5,5	4	31	3	4,5	41	2,75	2,5
1½	14,5		11½	5,75	4	21½	4,25	4,5	31½	4	8	41½	3	13
2	14	3	12	5,75	4,5	22	5,5	6	32	4,25	10	42	3,25	2
2½	14,25	5,5	12½	4	4	22½	3,75	4	32½	3	8	42½	3,25	10
3	12	2	13	5	5	23	4,25	4	33	3	6	43	3,25	7
3½	8,75	4,5	13½	4	4,5	23½	4	5	33½	4	6	43½	3,25	7
4	9	5	14	5	4,5	24	4	4	34	3,75	8	44	4	9
4½	9,75	4,5	14½	4,75	4,5	24½	3,75	4,5	34½	3,5	6	44½	3	10
5			15	5	5	25	4,5	4,5	35	3	6	45	3,5	
5½	7,5	6	15½	5	5	25½	3,5	4	35½	3	6	45½		
6	7	4,5	16	4	5	26	3,25	3,5	36	3,25	6	46	2,25	
6½			16½	5,75	5	26½	4	4	36½	3,5	7	46½	4,75	12
7	5	3	17	4,5	4,5	27	3,5	3,5	37	3,5	9,5	47	3	
7½	9,5	5	17½	4,25	5	27½	3,75	6	37½	3,5		47½		
8	6	4	18	4	4,5	28	3	6	38	[illegible]		48		
8½	6,5	5	18½	5	5,5	28½	3,5	6	38½	3,25	6	48½		
9	5	5	19	3,5	4	29	4,75	5	39	3,75	8	49	2	
9½	5,5	3,75	19½	4,25	5	29½	3	5	39½	3,75	6	49½		
10	6	4,5	20	5,75	5	30	4	6,5	40	3	6,5	50	3,5	

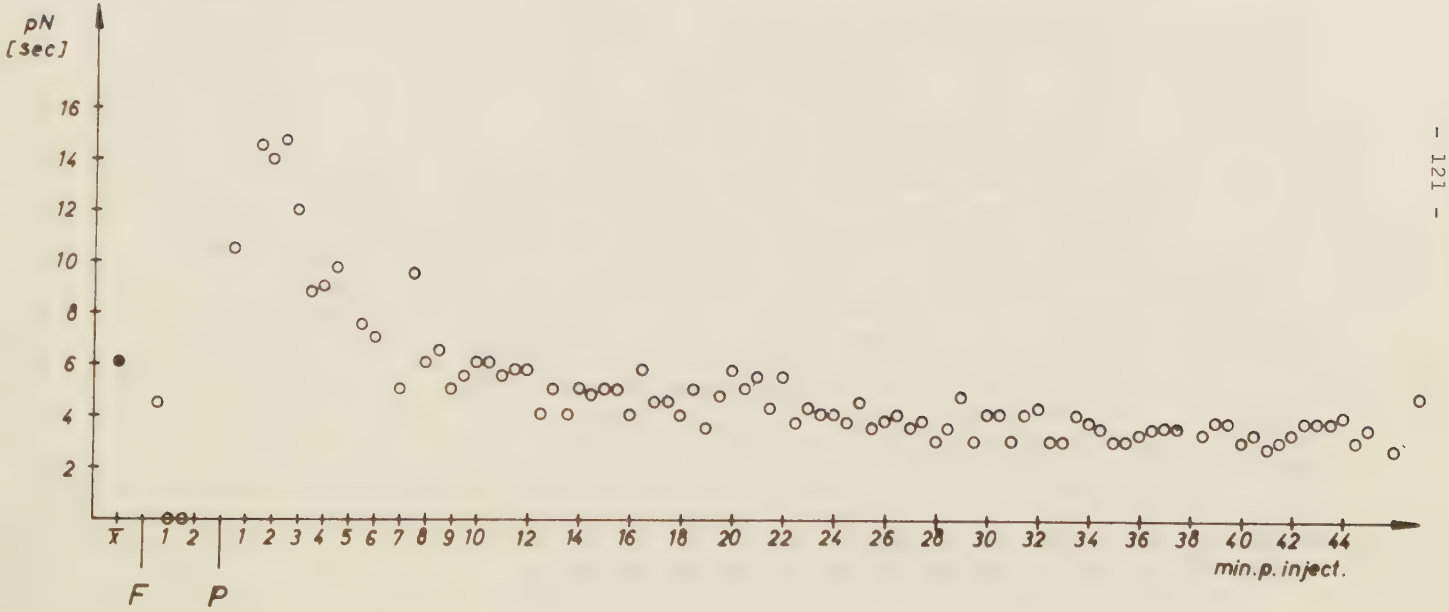
pN : $\bar{x} = 4,0 \pm 0,6$ sec

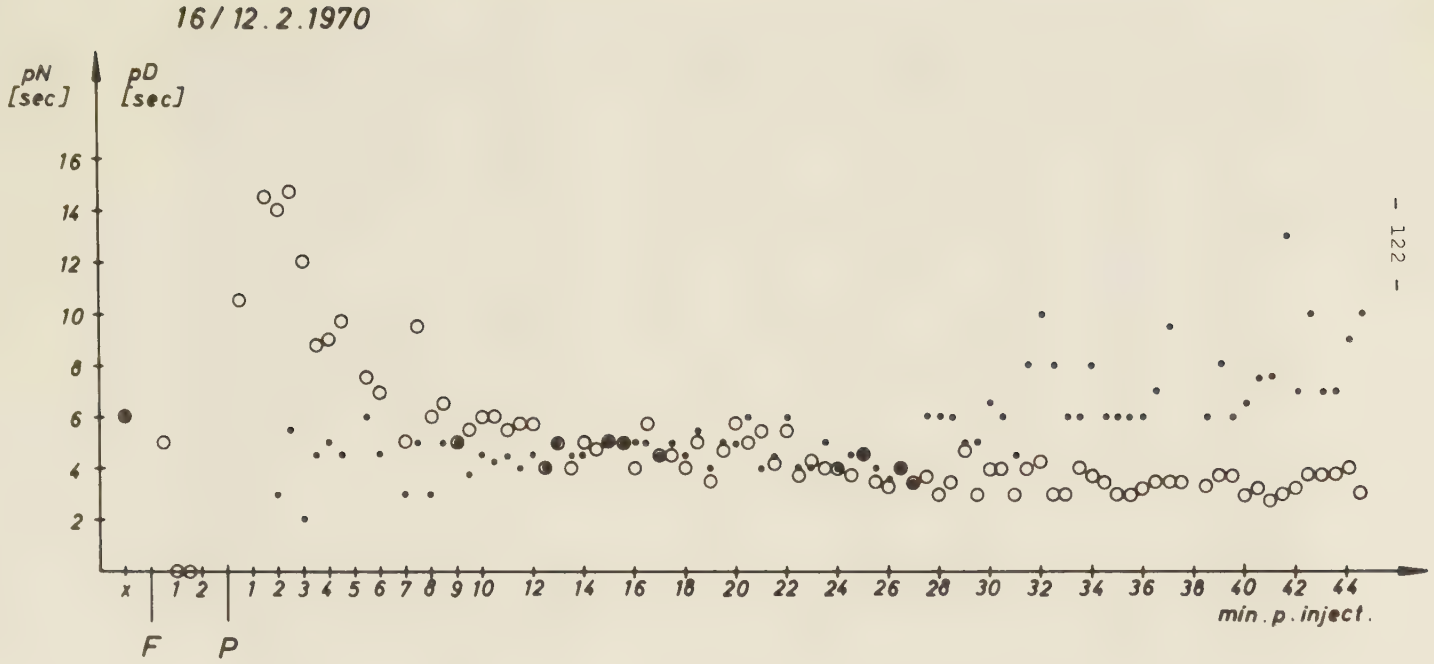
pD (1. b.s 27 Minute) : $\bar{x} = 4,5 \pm 0,8$ sec

pD (12,5. b.s 27 Min) : $\bar{x} = 4,6 \pm 0,6$ sec

pD (27½. Min. b.s Schluß) : $\bar{x} = 7,3 \pm 2,0$ sec

16/12.2.1970


pN
[sec]
16
14
12
10
8
6
4
2
x̄
1 2
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44
min.p.inject.
F
P


16 / 12.2.1970
pN [sec]
pD [sec]
16
14
12
10
8
6
4
2
x
1 2
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44
min. p. inject.
F
P

Nr. 15 / 20. 2. 1970

Leerversuch:

EEG Typisches EEG in Ruhelage mit Frequenzen von 4 - 7 c/s und einer Spannung von 20 - 120 µV. Vereinzelt traten auch δ-Wellen um 3 c/s auf. Keine spontane Spindelaktivität. Während der Rotation war die Auswertung unmöglich, da die Kurven durch MAP überlagert wurden. In der Phase des pN keine entscheidende Veränderung gegenüber dem Ruherhythmus.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte unvermittelt ein, mit einer Frequenz von 3,5/sec am Anfang und von 2/sec am Ende der Rotation. Die Amplitude betrug anfangs ca. 800 µV, gegen Ende etwa 600 µV.

pN Der postrotatorische Nystagmus trat unmittelbar nach dem Stop auf. Die Dauer betrug im Mittel 6,7 ± 0,6 sec. Die Frequenz lag am Anfang bei 3/sec; zum Zeitpunkt des Mittelwertes lag sie bei 2/sec. Die Ausschlaghöhe entsprach anfangs ca. 700 µV und lag im Bereich des Mittelwertes zwischen 400 und 500 µV. Der letzte Ausschlag hatte eine Höhe von 300 µV.

EKG In Ruhe lag die Frequenz bei 300/min, während der Rotation bei etwa 360/min.

Tabelle: Dauer des pN in Sekunden bei 10 Sekunden Drehzeit.

pN [sec]							
6,00	7,50	7,25	7,00	6,00	7,75	7,00	7,25
6,00	7,00	7,00	6,50	6,75	5,50	6,75	6,50
6,75	6,00	6,75	6,00	7,25	6,00		

$\bar{x} = 6,7 \pm 0,6$ sec

Fentanyl:

EEG Nach Injektion von 0,1 mg Fentanyl i. v. (Injektionsdauer 6 Sekunden) trat im EEG nur ein inkomplettes Bild der hypnotischen Phase des Fentanyl auf, mit größeren, steileren Wellen (Frequenz 2 - 3 c/s), aber nur ganz vereinzelten Spindelansätzen. Wegen der während der Drehung auftretenden MAP konnte die Wirkung dieses Reizes auf das EEG nicht abgelesen werden. Postrotatorisch wurde im EEG eine Desynchronisation registriert, die bis zur 2. Minute post injectionem annähernd mit der Länge des pN übereinstimmte. Danach fand sich keine postrotatorische Desynchronisation mehr.

perN Der perrotatorische Nystagmus wurde 30 Sekunden nach Fentanylinjektion nicht und nach 1 Minute nur unvollständig unterdrückt. Während der folgenden positiven Beschleunigungen waren nur noch einzelne Nystagmusschläge mit kleiner Amplitude (um 320 µV) zu registrieren.

pN Der postrotatorische Nystagmus wurde nur unvollständig inhibiert. Er hatte schon am Anfang eine wesentlich kleinere Amplitude (um 200 - 400 µV) als im Leerversuch. Die anfängliche Schlagzahl lag bei 3/sec und der pN dauerte durchschnittliche 6 sec.

2. Fentanylinjektion:

Wegen der unvollkommenen Unterdrückung des pN wurden 5 Minuten nach der 1. Fentanylapplikation 0,05 mg Fentanyl i. v. nachinjiziert (Injektionsdauer 3 sec).

EEG Im Elektroenzephalogramm war keine wesentliche Veränderung gegenüber dem Muster nach der 1. Fentanylinjektion zu sehen.

perN Der perrotatorische Nystagmus war schon während der 1. Drehung (1/2 Minute nach Fentanyl) praktisch völlig unterdrückt.

pN Der postrotatorische Nystagmus war nach der 1. Rotation noch mit einer Dauer von 5 1/2 Sekunden zu registrieren. Er war jedoch instabil und hatte eine Amplitude von etwa 200 µV. Nach weiteren Drehungen war der pN völlig ausgelöscht.

EKG Die Herzfrequenz betrug während der Rotation etwa 240/min, in Ruhe 180/min.

Pentazocin:

3 1/2 Minuten nach der 2. Fentanylapplikation wurden 15 mg Pentazocin i. v. innerhalb von 40 Sekunden injiziert.

EEG Schon 3 Sekunden nach Beendigung der Injektion wurde das Fentanylmuster im EEG ausgelöscht. Gegenüber dem Leerversuch war sogar eine Grundrhythmusbeschleunigung zu registrieren. Neben vermehrt auftretenden Frequenzen um 7 c/s fanden sich nur noch vereinzelt δ-Wellen.

pD Die postrotatorische Desynchronisationszeit im EEG war nur nach dem 2. Stop (1 Minute nach Pentazocin) mit einem Wert von 11 Sekunden verlängert. Danach war sie in der Regel kürzer als der pN und lag auch signifikant unter dem pN-Wert im Leerversuch ($p < 0{,}001$). Der Mittelwert der pD betrug $\bar{x} = 5{,}6 \pm 0{,}9$ sec.

perN Während der 1. positiven Beschleunigung (1/2 Minute post inject.) setzte der perrotatorische Nystagmus schlagartig wieder ein und blieb bis zum Ende der Drehung erhalten. Die Frequenz betrug 3/sec, die Ausschläge etwa 320 µV. Der perN normalisierte sich schrittweise bis zur 9. Minute post injectionem

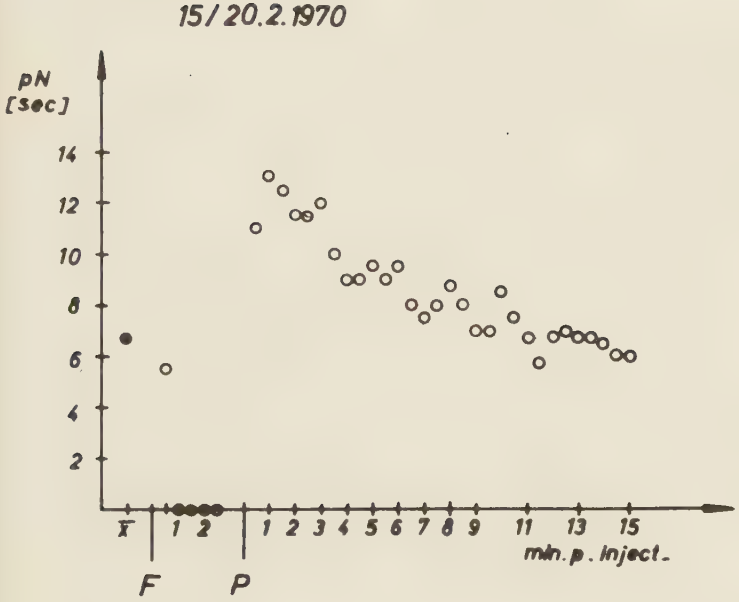
und hatte dann seine Ausgangslage im Leerversuch erreicht.

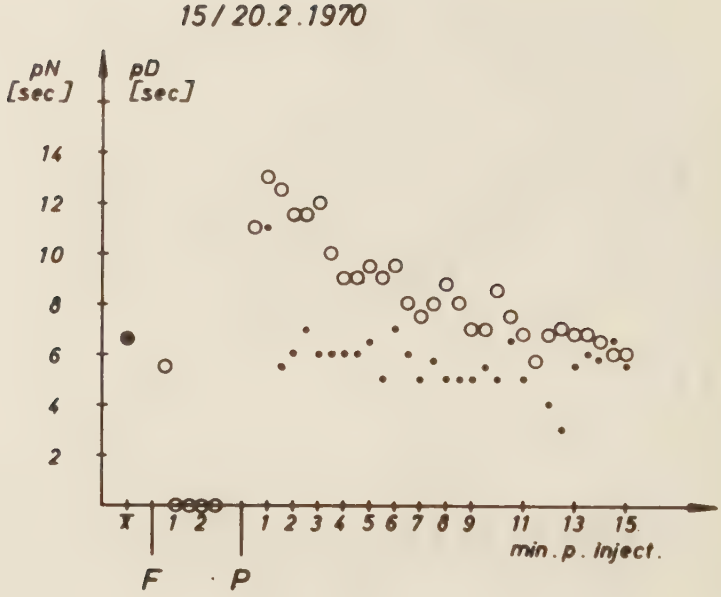
pN Der postrotatorische Nystagmus war gleichfalls sofort wieder voll ausgeprägt. Die Amplitude lag bei 400 µV und war damit erheblich kleiner als im Leerversuch, während die Schlagfolge der Ausgangslage angeglichen war. Die Dauer des pN war zunächst exzitatorisch verlängert, besonders deutlich in der 1. bis 3. Minute nach der Injektion von Pentazocin. Der Maximalwert lag bei 13 Sekunden Dauer. Bis zur 6. Minute post injectionem war die Exzitation noch deutlich ausgeprägt, von da ab glich sich der pN sukzessiv dem Ausgangswert wieder an.

EKG Während der Injektion von Pentazocin wurde das EKG arrhythmisch und normalisierte sich schon ca. nach einer Minute.

15/20.2.1970 pN und pD nach PENTAZOCIN

min p i.m./ect	pN [sec]	pD [sec]	min p i.m./ect	pN [sec]	pD [sec]	min p i.m./ect	pN [sec]	pD [sec]	min p i.m./ect	pN [sec]	pD [sec]
½	11		4½	9	6	8½	8	5	12½	7	3
1	13	11	5	9,5	6,5	9	7	5	13	6,25	5,5
1½	12,5	5,5	5½	9	5	9½	7	5,5	13½	6,25	6
2	11,5	6	6	9,5	7	10	8,5	5	14	6,5	5,75
2½	11,5	7	6½	8	6	10½	7,5	6,5	14½	6	6,5
3	12	6	7	7,5	5	11	6,25	5	15	6	5,5
3½	10	6	7½	8	5,25	11½	5,25	6	15½		
4	9	6	8	8,25	5	12	6,25	4	16		


15/20.2.1970
pN
[sec]
14
12
10
8
6
4
2
x̄
1 2
1 2 3 4 5 6 7 8 9
11 13 15
min. p. inject.
F
P


15/20.2.1970
pN [sec]
pD [sec]
14
12
10
8
6
4
2
x
1 2
1 2 3 4 5 6 7 8 9
11 13 15
min. p. inject.
F
P

Nr. 4 / 13. 3. 1970

Leerversuch:

EEG Typisches Ruheelektroenzephalogramm mit Frequenzen von 4 - 7 c/s und einer Spannung um 20 - 50 µV. Schon spontan traten einige Spindeln auf. Während der Rotation und in der Phase des postrotatorischen Nystagmus erfolgte keine entscheidende Veränderung gegenüber dem Ruherhythmus.

perN Der perrotatorische Nystagmus hatte in 19 von insgesamt 21 Rotationen eine verzögert einsetzende und instabile Anfangsphase von 1 - 2 1/2 Sekunden Dauer. Zweimal hielt die Instabilität 4 bzw. 4 1/2 Sekunden an. Die Nystagmusfrequenz betrug am Anfang 3/sec, am Ende jeder Rotation 2,5/sec. Die Amplitude lag bei 500 - 600 µV anfänglich und um 100 - 200 µV am Ende.

pN Der postrotatorische Nystagmus setzte unmittelbar mit Beginn der negativen Beschleunigung ein. Die Dauer des pN betrug im Mittel 5,9 ± 0,4 sec. In 10 von insgesamt 21 negativen Beschleunigungen traten singuläre Nachzuckungen nach 1 - 4 Sekunden auf. Die Schlagfrequenz betrug anfangs 4/sec, im Bereich des Mittelwertes 2/sec. Die Amplitude lag anfangs bei 250 µV, in der Mitte bei etwa 150 µV und zuletzt bei rund 75 µV.

EKG Die Ruhefrequenz des Elektrokardiogramms betrug 240/min und war wegen der Muskelaktionspotentiale während der Rotation nicht auswertbar.

Tabelle: Dauer des pN in Sekunden bei einer Drehzeit von 10 Sekunden.

pN [sec]								
	6,25	5,25	5,75	6,25	5,75	6,00	6,00	6,00
	6,25	6,00	6,00	6,50	5,75	6,00	5,50	5,50
	5,75	6,75	6,00	6,00	5,25			

$\bar{x} = 5,9 \pm 0,4$ sec

Fentanyl:

EEG 40 Sekunden nach Injektion von 0,1 mg Fentanyl i. v. (Injektionsdauer 10 Sekunden) bzw. 5 Sekunden nach Ende der ersten Drehung trat im EEG das typische Bild der Fentanylwirkung mit trägen Wellen (2 - 3 c/s) und Spindelbildungen auf. Während der Rotation wurden die Spindeln weitgehend unterdrückt. Postrotatorisch zeigte sich im EEG eine Desynchronisation, die nach der ersten Drehung fast mit der Länge des pN übereinstimmte.

perN Vom perrotatorischen Nystagmus wurde nach 1/2 Minute der erste Teil unterdrückt. Während der 2. Drehung

waren nur noch einzelne Schläge zu registrieren. In den danach folgenden positiven Beschleunigungen war der perN dann vollständig unterdrückt.

pN Der postrotatorische Nystagmus begann in der ersten negativen Beschleunigung (1/2 Minute nach Injektionsende) mit instabilem Anfang, kleiner Amplitude (um 100 µV) und langsamer Frequenz (2 1/2/sec) und hielt nur 4 Sekunden an. In den folgenden Drehungen war er vollständig unterdrückt.

EKG Die Herzfrequenz war auf 180 - 120/min und weniger verlangsamt.

Pentazocin:

3 Minuten nach Fentanyl wurden 15 mg Pentazocin (Injektionsdauer 30 sec) i. v. appliziert.

EEG Schon kurz nach Injektionsende wurde die Spindeltätigkeit weitgehend unterdrückt. Allerdings fanden sich noch Wellen um 2 - 3 c/s, neben vermehrt auftretenden 4 - 7 und 8 - 9 c/s. 32 Sekunden nach Pentazocinapplikation, kurz nach Ende der ersten Rotation, trat ein tonisch-klonischer Krampf von 30 Sekunden Dauer auf. Nach der Krampfphase traten im EEG für kurze Zeit große träge Wellen von 1 - 2 c/s auf.

pD Die postrotatorische Desynchronisationszeit im EEG lag bis zur 7. Rotation deutlich über der Dauer des pN. Von der 4. Minute post injectionem ab stimmte sie praktisch mit der Länge des pN überein. Die Streuung war jedoch ziemlich groß ($\bar{x}$ = 7,3 ± 1,9 sec).

perN Schon bei der ersten Drehung setzte der perrotatorischne Nystagmus wieder in üblicher Weise ein. Die Frequenz betrug 3/sec und erreichte damit die Ausgangslage; die Ausschläge lagen bei 400 µV. Wegen der aufgetretenen Krampfphase konnte das Verhalten des perN während der 2. Drehung nicht beurteilt werden. 4 Minuten post injectionem war der perN praktisch an seine Ausgangslage im Leerversuch angeglichen und veränderte sich bis zum Ende der Beobachtung nicht wesentlich.

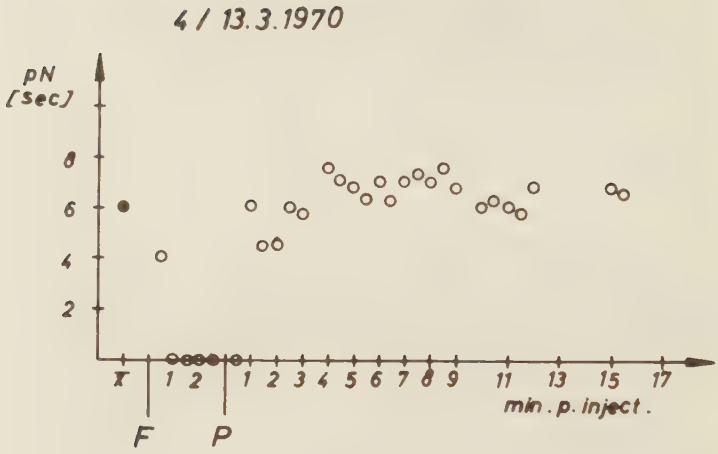
pN Der postrotatorische Nystagmus war erst nach der 2. Drehung, also nach Beendigung der Krampfphase, zu registrieren. Er trat bis zur 14. Minute post injectionem in Form eines Pendelnystagmus mit einer Amplitude von etwa 100 µV auf und war praktisch bis zum Beobachtungsende stabil. Bis zur 3. Minute post injectionem lag die Dauer des pN etwa beim Mittelwert der Ausgangslage. Danach stieg er an. Der Mittelwert betrug $\bar{x}$ = 6,4 ± 0,8 sec und lag signifikant über dem im Leerversuch ($p < 0,02$).

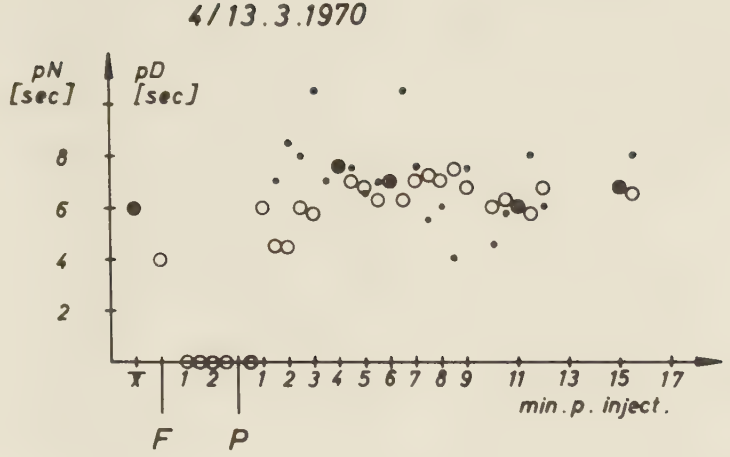
EKG **Während der Injektion von Pentazocin verlangsamte sich die Herzfrequenz auf etwa 90/min, stieg dann für kurze Zeit auf 300/min an und erreichte bis zum Beobachtungsende mit einer Frequenz von 240/min die Ausgangslage.**

4/13.3 70 pN und pD nach PENTAZOCIN

min. p. inject	pN [sec]	pD [sec]	min. p. inject	pN [sec]	pD [sec]	min. p inject	pN [sec]	pD [sec]	min. p inject	pN [sec]	pD [sec]
½	0		4	7,5	7,5	7½	7,25	5,5	11	6	6
1	6		4½	7	7,5	8	7	6	11½	5,75	8
1½	4,5	7	5	6,75	6,5	8½	7,5	4	12	6,75	6
2	4,5	8,5	5½	6,25	7	9	6,75	7,5	15	6,75	6,75
2½	6	8	6	7	7	9½			15½	6,5	8
3	5,75	10,5	6½	6,25	10,5	10	6	4,5			
3½		7	7	7	7,5	10½	6,25	5,75			

pN : $\bar{x}$ = 6,4 ± 0,8 sec
pD : $\bar{x}$ = 7,3 ± 1,9 sec


4 / 13.3.1970
pN
[sec]
8
6
4
2
x
1 2
1 2 3 4 5 6 7 8 9
11 13 15 17
min. p. inject.
F
P


4/13.3.1970
pN [sec]
pD [sec]
8
6
4
2
x
1 2
1 2 3 4 5 6 7 8 9 11 13 15 17
min. p. inject.
F
P

Zusammenfassung der Versuchsgruppe 6.4.

Leerversuch:

EEG In Ruhelage wurde bei allen 5 Tieren dieser Versuchsgruppe das typische Kaninchen-Elektroenzephalogramm mit δ-Grundrhythmus aufgezeichnet. Spindelbildungen, die durch die Rotation weitgehend unterdrückt wurden, fanden sich in 2 Fällen.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte mit dem Beginn der positiven Beschleunigung ein. Einzig in einem Fall begann der perN erst nach einer Latenzzeit von einer Sekunde und war auch in seinem weiteren Verlauf unregelmäßig. Anfangs hatte der perN eine Ausschlaghöhe von 200 - 800 µV und die Anfangsfrequenz schwankte zwischen 2,5 und 4/sec. Gegen Ende der Drehung hin verminderte sich sowohl die Amplitude als auch die Frequenz und die letzten Werte lagen zwischen 100 und 200 µV bzw. bei 2/sec. Die Amplitudenverminderung bei Drehende war nur in einem Fall nicht so ausgesprochen. Hier fiel die Spannung lediglich von 800 auf 600 µV.

pN Gemeinhin setzte der postrotatorische Nystagmus sofort nach dem Stop ein. Nur bei einem Tier fanden sich unterschiedliche Formen des pN. Singuläre Nachzuckungen traten in 4 Fällen auf. Gemessen an der Anzahl der Drehungen waren diese singulären Nachschwankungen nur seltene Phänomene. Die Dauer des pN betrug durchschnittlich 6 - 8 Sekunden.

EKG Entgegen dem gewohnten Verhalten der Frequenz bewirkte in 2 Fällen die Beschleunigung eine Verlangsamung der Schlagfolge. In 2 weiteren Fällen traten während der Rotation Muskelaktionspotentiale auf, so daß die Beurteilung der Frequenzänderung nicht möglich war und deshalb nur bei einem Tier die Erhöhung der Frequenz festgestellt werden konnte.

Fentanyl:

EEG Nur bei 2 Tieren trat das Fentanylmuster im Elektroenzephalogramm charakteristisch in Erscheinung. Die Spindeltätigkeit wurde während der Rotationen weitgehend unterdrückt. Wegen der mangelhaften Fentanylwirkung wurde bei 2 Tieren noch einmal Fentanyl nachinjiziert. Selbst danach trat bei beiden nur ein inkomplettes Bild des Fentanylmusters im EEG auf, mit ungenügender Spindelaktivität, während die trägen Wellen stets zu registrieren waren. Bei einem Tier war trotz des unvollständigen Fentanylmusters im EEG im Nystagmogramm sofort eine Dämpfung zu sehen.

perN In 4 Fällen war der perrotatorische Nystagmus sofort, d. h. bei der ersten Rotation ausgelöscht. Bei einem Tier konnten noch bis zur 3. Beschleunigung einige Schläge mit kleiner Amplitude beobachtet werden.

pN Der postrotatorische Nystagmus war hier einheitlich schon nach der 2. bis 3. Reizung ausgelöscht.

EKG Nach der Injektion machte sich generell eine Frequenzverlangsamung bemerkbar. Der niedrigste Wert lag bei 60/min.

Pentazocin:

EEG Nur einmal wurde das im Elektroenzephalogramm vorhandene Fentanylmuster unmittelbar nach der Pentazocininjektion und anhaltend bis zum Beobachtungsschluß unterdrückt. In 4 Fällen blieb die Spindeltätigkeit erhalten, wenn auch schwächer als unter Fentanyl. Der Reiz der positiven Beschleunigung konnte die Spindeltätigkeit weitgehend unterdrücken. Unabhängig von der unterschiedlichen Dosierung des Pentazocin trat bei 3 Tieren nach der 2. Drehung, also 1 Minute post injectionem, ein tonisch-klonischer Krampf auf.

pD Etwa bis zur 10. Minute nach Pentazocin dauerte die postrotatorische Desynchronisation nicht solange wie der pN. Bis zur 26. Minute post injectionem war bei 2 Tieren die pD dem pN gleich und in der folgenden Zeit deutlich länger als der pN. Bei einem weiteren Tier lag sie während dieser Periode nur gering über dem pN. Nur bei einem Tier erreichte die pD nicht die Länge des pN.

perN Schon in der ersten Beschleunigung war der perrotatorische Nystagmus wieder auszulösen. Es dauerte aber 4 bis maximal 17 Minuten, ehe die Ausgangslage des Leerversuches wieder erreicht wurde. Die Amplitude war immer kleiner als im Leerversuch, während die Frequenz des perN in 4 Fällen der ursprünglichen entsprach und nur bei einem Tier unter der des Ausgangswertes lag.

pN Der postrotatorische Nystagmus war nach dem ersten Stop wieder auslösbar. Exzitatorische Werte erlangte der pN bei den Tieren, die 21 mg und bei einem Tier, das 15 mg Pentazocin i. v. injiziert bekam. Der postrotatorische Nystagmus zeigte sich in sinusoidaler Form, war insgesamt unregelmäßig und hatte eine geringere Spannung als im Leerversuch. In 2 Fällen war der pN nach Pentazocin signifikant unter dem Mittelwert des pN im Leerversuch abgesunken, in einem Fall blieb er gleich und bei einem anderen Tier war er sogar signifikant größer als im Leerversuch. Bei einem Tier wurde wegen der Kürze der Beobachtungszeit kein Mittelwertsvergleich vorgenommen.

EKG Unter der Injektion kam es zu Arrhythmie und Bradykardie (bis 80/min). Aber schon am Injektionsende steigerte sich die Frequenz und normalisierte sich in der Folgezeit relativ schnell.

Das Pentazocin hebt die dämpfende Wirkung des Fentanyl auf und hat dosisabhängig exzitatorische Tendenz.

6.5. Leerversuch/Pentazocin

Nr. 1 A / 13. 3. 1970

Leerversuch:

EEG Typisches EEG in Ruhelage mit Frequenzen von 4 - 7 c/s und einer Ausschlaghöhe zwischen 30 bis 100 µV. Während der Rotation und in der Phase des postrotatorischen Nystagmus traten keine entscheidenden Veränderungen gegenüber dem Ruherhythmus auf. Keine spontanen Spindelbildungen.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte in 10 von insgesamt 21 Drehungen sofort ein und lief wie gewohnt ab. In weiteren 10 Rotationen war der perN am Anfang für etwa 2 Sekunden instabil. Nur in einem Fall war der perN ungefähr in der Mitte der Drehung für eine Sekunde instabil, lief danach aber bis zum Ende normal weiter. Die Frequenz lag bei Drehbeginn bei 3/sec, am Ende der positiven Beschleunigung bei 2/sec. Die Amplitude war extrem groß und erreichte anfangs eine Höhe von 1 mV, verkleinerte sich sukzessive und lag am Ende bei 300 µV.

pN Der postrotatorische Nystagmus sah sehr unterschiedlich aus. Nach 20 von insgesamt 21 Drehungen setzte er erst nach einer instabilen Anfangsphase von durchschnittlich 3 Sekunden Dauer ein. Nur einmal begann er sofort mit dem Stop und lief normal ab. Nach 8 Drehungen wurden singuläre Nachzuckungen registriert. Dreimal setzte der pN etwa in der Mitte für 1 Sekunde aus und wurde danach wieder registriert. Bei 2 Drehungen war er am Anfang für 2 Sekunden nicht nachweisbar. Die Ausschlaghöhe betrug etwa 500 µV. Der Mittelwert lag bei 5,3 ± 0,6 sec.

EKG Die Herzfrequenz lag in Ruhe bei 30$\bar{0}$/min, während der Rotation stieg sie auf 360/min an.

Die folgende Tabelle zeigt die pN-Werte bei 10 Sekunden Drehdauer.

pN [sec]

5,00	5,00	6,00	5,00	4,75	5,00	5,25	4,25
6,00	4,75	5,00	6,50	6,25	5,50	5,50	6,25
5,50	5,25	4,50	5,50	5,00			

$\bar{x} = 5,3 \pm 0,6$ sec

Pentazocin:

9 mg Pentazocin i. v. wurden innerhalb von 14 Sekunden injiziert.

EEG Schon während der Applikation traten im EEG Spindelgruppen und einige trägere Wellen um 3 c/s auf. 1 1/2 Minuten nach Injektionsende und fortlaufend bis zum Beobachtungsschluß verstärkte sich die Spindeltätigkeit, und auch die trägen Wellen wurden häufiger. Während des Reizes durch die positive Beschleunigung wurde die Spindeltätigkeit weitgehend

inhibiert, nicht dagegen die großen trägen Wellen.

pD Die postrotatorische Desynchronisationsphase im EEG hielt mit einigen Ausnahmen (in der 9. - 11,5. Min. post injectionem) etwas länger an als der pN. Der Mittelwert betrug 5,1 ± 0,8 sec.

perN Der perrotatorische Nystagmus begann in der Regel nach einer instabilen Anfangsphase von etwa 2 Sekunden mit einer Amplitude um 700 - 800 µV und einer Schlagfrequenz von 2/sec. Gegen Ende der Drehung hin nahm die Amplitude kontinuierlich ab und erreichte am Ende nur noch Werte um 300 µV, während die Schlagfrequenz sich nicht veränderte.

pN Der postrotatorische Nystagmus hatte nach 14 von insgesamt 26 Rotationen eine instabile Anfangsphase von 1 - 2 Sekunden Dauer. Nach den übrigen Drehungen setzte er sofort ein. Der pN war gegenüber dem Leerversuch regelmäßiger. Die Amplitude war jedoch mit 200 µV kleiner als im Leerversuch. Die Schlagfrequenz betrug 2/sec. Der Mittelwert der Nystagmusdauer lag bei 4,6 ± 0,6 sec und damit signifikant unter dem Mittelwert des pN im Leerversuch ($p < 0{,}001$).

EKG Während der Injektion erhöhte sich die Herzfrequenz auf 360/min. Schon 1/2 Minute nach Injektionsende verkleinerte sich die Frequenz auf 300/min und blieb bis zum Beobachtungsende auch während der positiven Beschleunigungen konstant.

Die Tabelle zeigt die pN- und pD-Dauer in Sekunden nach Pentazocin.

1 A / 13 3 1970 pN und pD nach PENTAZOCIN

min p inject.	pN [sec]	pD [sec]	min p inject	pN [sec]	pD [sec]	min p inject	pN [sec]	pD [sec]
½	4,75		5½	4,75	4,5	10½	4,5	4,5
1	5,5	4,5	6	4,25	5,5	11	4	4
1½	4,5	5,5	6½	5,25	5,5	11½	4,25	4
2	5,25	6	7	4	4	12	4,25	5,5
2½	4	5	7½	4,5	5	12½	4,5	5
3	4,75	6,5	8	4	6	13	4,75	6,5
3½	4,25	5,5	8½	4	4,5	13½	4,75	6,5
4	5,5	5	9	4,5	4,5	14		
4½	4,5	5	9½	5	4,5	14½		
5	4,75	5,5	10	5,5	4,75	15		

pN : $\bar{x}$ = 4,6 ± 0,6 sec

pD : $\bar{x}$ = 5,1 ± 0,8 sec

Nr. 1 A / 18. 3. 1970

Leerversuch:

EEG Das Ruhe-EEG wurde von Frequenzen um 4 - 7 c/s und einer Spannung von ca. 50 µV beherrscht. Schon spontan traten Spindeln auf, die durch positive Beschleunigungen unterdrückt werden konnten. Postrotatorisch änderte sich der Grundrhythmus nicht wesentlich.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte sofort mit Drehbeginn ein. Er hatte eine ca. 2 Sekunden dauernde instabile Anfangsphase mit kleinerer Amplitude. Nach Ablauf dieser Phase betrug die Ausschlaghöhe etwa 800 - 900 µV. Gegen Ende der Drehung sank die Amplitude auf 500 µV ab. Die Frequenz lag während der gesamten Drehung konstant bei 2 Ausschlägen pro Sekunde.

pN Der postrotatorische Nystagmus begann in 10 von insgesamt 21 Rotationen sofort nach dem Stop, in 7 erst nach einer im Durchschnitt 2 Sekunden dauernden instabilen Anfangsphase. In 4 Fällen wurde anfangs für ca. 2 Sekunden kein Nystagmus registriert. Singuläre Nachzuckungen nach über einer Sekunde wurden in 9 Fällen aufgezeichnet. Die Amplitude war erheblich kleiner als beim perN, sie lag im Bereich von 250 - 300 µV. Die Frequenz betrug am Anfang 3/sec und im Bereich des Mittelwertes 2/sec. Der Mittelwert lag bei 4,7 ± 0,5 sec.

EKG Die Frequenz betrug in Ruhe und während der Rotation 300/min. Unmittelbar nach dem Stop verlangsamte sie sich für einige Sekunden auf 240/min.

Tabelle: pN-Dauer in Sekunden bei einer Drehzeit von 10 Sekunden.

pN [sec]								
	5,50	5,50	3,75	4,25	5,00	4,50	4,75	4,50
	5,00	4,75	4,50	4,75	5,00	4,00	5,00	4,50
	4,25	3,75	5,00	5,25	5,75			

$\bar{x}$ = 4,7 ± 0,5 sec

Pentazocin:

9 mg Pentazocin wurden in 35 Sekunden i. v. injiziert.

EEG Noch während der Injektion verstärkte sich die Spindelaktivität im EEG. Es traten auch vereinzelt trägere Wellen um 3 c/s auf. Während der positiven Beschleunigungen wurden die Spindeln völlig unterdrückt

pD Postrotatorisch trat im EEG eine Desynchronisation auf, die von der 1. bis zur 7,5. Minute post injectionem praktisch im der Dauer des pN übereinstimmte, von der 8. bis zur 14. Minute unter den Wert des pN absank und danach bis zum Beobachtungsende

wieder der Länge des pN entsprach. Im Mittel betrug die Dauer der pD 3,8 ± 0,8 sec.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte nach einer instabilen Anfangsphase von 1 - 2 Sekunden Dauer mit einer Amplitude von 800 µV und einer Schlagfrequenz von 2,5/sec ein. Die Amplitude verminderte sich kontinuierlich und lag am Ende der positiven Beschleunigung bei 500 µV, die Frequenz verminderte sich gleichzeitig auf 2/sec.

pN Der postrotatorische Nystagmus lief bis zur 12. Minute post injectionem in Form eines Pendelnystagmus mit sehr kleiner Amplitude (um 100 µV) und instabilem Anfangsteil (1 - 2 Sekunden Dauer) ab. Danach stabilisierte er sich und die Amplitude erhöhte sich auf 200 µV. Der Mittelwert betrug 4,0 ± 0,6 sec und war signifikant kleiner als der des pN im Leerversuch ($p < 0{,}001$).

EKG Die Herzfrequenz erhöhte sich während der Injektion und noch 15 Sekunden nach Injektionsende auf 360/min. In Ruhe reduzierte sich die Frequenz auf 300/min, dagegen erhöhte sich die Frequenz während der positiven Beschleunigungen auf ca. 330/min.

Die folgende Tabelle zeigt die pN- und pD-Werte in Sekunden nach Pentazocininjektion.

NP / 18 3 1970 pN und pD nach Pentazocin

min. p inject	pN [sec]	pD [sec]	min p inject.	pN [sec]	pD [sec]	min p inject	pN [sec]	pD [sec]	min. p inject.	pN [sec]	pD [sec]
½			6	3,75	3,75	11½	3,25	3	19½	2,75	3,75
1	4	4	6½	4	4	12	3,25	5	20	3,5	3,5
1½	4	4	7	4,5	4	12½	4,25	2,5	20½	3	3,5
2	4,25	3,5	7½	4,5	4	13	4	3	21	3,5	4
2½	5	3,5	8			13½	3,25	3	21½	3,75	3
3	4,5	5	8½	4,25	3	14	4,5	3,5	22	4	3
3½	5	5	9	4,25	3	14½	4,5	4,5	22½	3,25	2,5
4	4,25	4,5	9½			15	3,5	4	23	3,75	4
4½	4,25	3,5	10	4,25	3,5	15½	4,5	5	23½	3,75	4,5
5	4	6	10½			16	4,25	4,25	24	3,5	4
5½	4,25	3,5	11	3,75	3,5				24½	3,5	3,5

pN $\bar{x} = 4{,}0 \pm 0{,}6$ sec

pD $\bar{x} = 3{,}8 \pm 0{,}8$ sec.

Nr. 4 / 18. 3. 1970

Leerversuch:

EEG Das Ruhe-EEG wurde von Frequenzen um 4 - 7 c/s beherrscht. Vereinzelt traten Wellen des δ-Frequenzbandes auf. Die Spannung lag bei 100 - 200 µV. Spontan fanden sich keine Spindeln. Während der Rotation und in der Phase des pN erfolgte keine entscheidende Veränderung des sogenannten Ruherhythmus.

perN Der perrotatorische Nystagmus begann der Norm entsprechend mit einer im Durchschnitt 2 Sekunden dauernden instabilen Anfangsphase. Danach setzte er mit großer Amplitude (800 µV) und einer Schlagfrequenz von 3/sec ein. Die Amplitude verminderte sich bis zum Drehende sukzessiv auf 100 µV, die Frequenz betrug zu diesem Zeitpunkt noch 2/sec.

pN Der postrotatorische Nystagmus lief bei diesem Tier recht ungewöhnlich ab. Er setzte in 17 von insgesamt 21 Rotationen erst nach einem, bis zu 3 Sekunden dauernden Intervall ein. Dieses "nystagmusfreie Intervall" verminderte jedoch die Dauer des Gesamtnystagmuswertes gegenüber den 4 übrigen Reizungen nicht, wenn man das Intervall mit berechnete. In 4 Fällen begann der pN sofort nach der Beendigung der positiven Beschleunigung. Die Amplitude betrug durchschnittlich 300 µV und war damit erheblich kleiner als die des perN. Die Frequenzen lagen am Anfang bei 3/sec, im Bereich des Mittelwertes bei 2/sec. Der Mittelwert betrug 6,3 ± 0,5 sec.
Die Abbildung auf Seite 140 zeigt ein Beispiel für das sogenannte nystagmusfreie Intervall.

EKG Die Herzfrequenz lag in Ruhe bei 270/min. Durch innerhalb der Rotation auftretende Artefakte konnte die Frequenz nicht bestimmt werden. Unmittelbar nach dem Stop und nur für wenige Sekunden anhaltend verminderte sich die Frequenz auf 240/min.

Tabelle: pN-Dauer in Sekunden bei einer Drehzeit von 10 Sekunden.

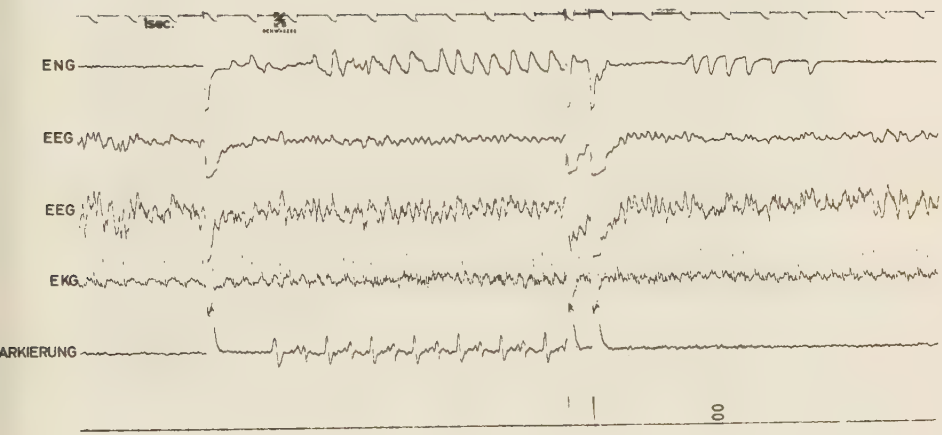
pN [sec]								
	6,00	6,00	6,00	7,50	7,25	6,75	6,00	5,75
	6,00	6,00	6,25	6,00	5,50	6,75	6,00	6,75
	5,50	6,25	6,00	6,75	7,00			

$\bar{x} = 6,3 \pm 0,5$ sec

Pentazocin:

9 mg Pentazocin i. v. wurden in 30 Sekunden injiziert.

EEG 17 Sekunden nach Beendigung der Injektion, also kurz vor der 1. Drehung, traten die ersten Spindeln



Beispiel für einen unregelmäßig ablaufenden perN und für ein "nystagmusfreies Intervall" (hier etwa 2 sec) bei Beginn der negativen Beschleunigung (2. Schaltartefakt), erst danach wird der pN registriert.

im EEG auf. Sie wurden während der Drehung völlig unterdrückt und waren erst wieder nach der 4. Drehung (also 2 Minuten post injectionem) nachzuweisen. In der folgenden Zeit nach die Spindeltätigkeit noch zu und blieb auch bis zum Beobachtungsende voll erhalten.

pD Extreme Werte erreichte bei diesem Tier die post-rotatorische Desynchronisationszeit, die mit $\bar{x} = 13,7 \pm 2,2$ sec fast immer doppelt so lang war wie der pN.

perN Der perrotatorische Nystagmus ließ keine wesentlichen Differenzen gegenüber dem Leerversuch erkennen.

pN Der postrotatorische Nystagmus begann nach 31 von 34 negativen Beschleunigungen sofort. Er lief aber nur nach 7 Drehungen regelrecht ab. In 5 Fällen begann der pN zwar ebenfalls sofort, dauerte aber nur ca. 1 Sekunde, war dann für 2 Sekunden nicht nachweisbar und lief danach wie gewohnt zu Ende. Im Gegensatz zum außergewöhnlichen Verhalten des pN im Leerversuch fand sich hier nur dreimal ein sogenanntes nystagmusfreies Intervall, das eine Dauer von 3 Sekunden hatte. Die Amplitude erreichte eine Höhe von 300 - 400 µV. Der Mittelwert lag bei $5,5 \pm 0,7$ sec. Er war signifikant geringer als im Leerversuch ($p < 0,01$).

EKG Während der Injektion wurde das EKG arrhythmisch mit einer Frequenz um 240/min. Schon 1 Minute post injectionem normalisierte sich der Rhythmus jedoch wieder und blieb bis zum Beobachtungsende konstant.

4 / 18 3. 1970 pN und pD nach PENTAZOCIN

½	5'5		5½	4'5	13'5	10½	6'25	15	15½	5	13
1	7'5		6	3,25	12'5	11	4'25	16	16	3'25	13'5
1½	6		6½	3'25	15'5	11½	5	12	16½	3'25	3'25
2	6,5	14,5	7	6	16	12	5	11'5	17	6,5	11'5
2½	6	13	7½	5'5	13	11½	3'25	15			
3	6,5	14,5	8	5'5	14,5	13	3'5	11'25			
3½	6'5	12,5	8½	5'5	13'5	13½	6	9'5			
4	6,25	12	9	5	18	14	6				
4½	4,25	12	9½	4,5	13'5	14½	6'25	14			
5	5,5	13'5	10	5'5	11,25	15	6'5	16'5			

pN $\bar{x} = 5,7 \pm 0,6$ sec

pD $\bar{x} = 13,7 \pm 2,2$ sec

Nr. 1 A / 9. 4. 1970

Leerversuch:

EEG Der Grundrhythmus bestand aus Frequenzen von 4 - 8 c/s und einer Amplitude entsprechend 20 - 70 µV. Daneben fanden sich gehäuft Frequenzen des δ-Wellenbandes um 2 - 3 c/s. In Ruhe trat hier schon eine lebhafte Spindelaktivität auf, die auch durch den Reiz der positiven Beschleunigung nur unvollständig unterdrückt wurde. In der Phase des pN schien eine gewisse Desynchronisation mit Unterdrückung der Spindeltätigkeiten vorhanden zu sein. Jedoch war das EEG durch Schaltartefakte so gestört, daß der Beginn und die Dauer der Desynchronisationsphase nicht genau ermittelt werden konnte.

perN Der perrotatorische Nystagmus begann in allen 26 Rotationen mit einer sofort einsetzenden instabilen Anfangsphase von maximal 3 Sekunden Dauer. Die Amplitude betrug etwa 700 µV, die Frequenz 2/sec. Am Ende der Drehung war die Amplitude auf 400 µV abgesunken, während die Frequenz konstant blieb.

pN Der postrotatorische Nystagmus setzte in allen 26 Beobachtungen schlagartig ein. In 12 Fällen begann der pN mit einer instabilen Anfangsphase von etwa 2 Sekunden Dauer. Außerdem wurden singuläre Nachzuckungen nach maximal 5 Sekunden in 7 Fällen registriert. Die Amplitude betrug anfangs durchschnittlich 600 µV und die Schlagfrequenz lag bei 2,5/sec. Im Bereich des Mittelwertes war die Amplitude auf 300 µV abgesunken und die Frequenz mit 2/sec langsamer geworden. Der Mittelwert lag bei 4,2 ± 0,6 sec.

EKG Die Ruhefrequenz betrug 300/min, während der Rotation stieg die Frequenz auf 360/min an.

Tabelle:

pN sec

5,50	4,00	4,00	4,00	4,50	4,00	5,75	5,00
4,50	4,50	4,50	4,00	4,00	3,50	4,75	3,75
4,25	4,00	3,75	4,25	4,00	3,00	4,00	5,00
3,50	4,00						

$\bar{x}$ = 4,2 ± 0,6 sec

Pentazocin:

9 mg Pentazocin wurden innerhalb von 36 Sekunden i. v. appliziert.

EEG Die Spindelaktivität verstärkte sich während der Injektion, jedoch blieben die trägen Wellen in ihrer Häufigkeit dem Leerversuch entsprechend. Die positive Beschleunigung hatte die weitgehende

Depression der Spindeln, nicht aber der trägen Wellen zur Folge. Dieses Bild blieb bis zum Beobachtungsschluß erhalten.

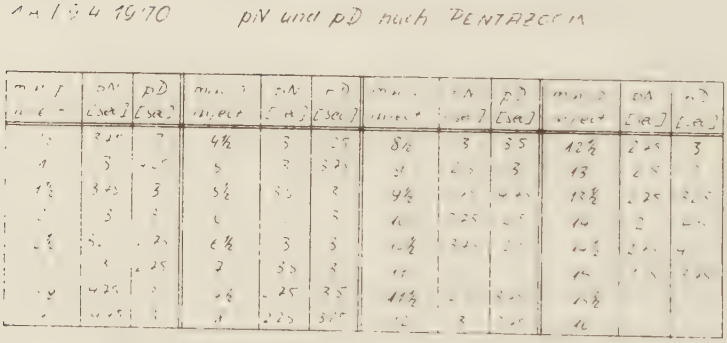
pD Deutlicher als im Leerversuch konnte im EEG die postrotatorische Desynchronisationszeit bestimmt werden. Sie war praktisch bis zur 7. Minute post injectionem kürzer als der postrotatorische Nystagmus. Nur in Einzelfällen stimmte sie während dieser Zeit mit der Länge des pN überein. Von der 7. Minute post injectionem bis zum Beobachtungsende lag die pD geringfügig über dem pN. Der Mittelwert für die pD betrug 3,3 $\pm$ 0,6 sec.

perN Der perrotatorische Nystagmus unterschied sich in seinem Verhalten nicht von dem perN des Leerversuches.

pN Der postrotatorische Nystagmus setzte schlagartig mit dem Stop ein und war generell kürzer als der des Leerversuches. Die Amplitude erreichte im Durchschnitt eine Höhe von 200 µV, die Frequenz betrug 2/sec. Der Mittelwert lag bei 3,2 $\pm$ 0,6 sec und war signifikant kürzer als der des pN vor Pentazocingabe ($p < 0{,}001$).

EKG Die Herzfrequenz lag während der Injektion bei 330/min. Später sank sie in Ruhe auf 300/min ab und veränderte sich auch während der Rotationen nicht.

Tabelle: Dauer des pN und der pD in Sekunden nach Pentazocininjektion.



Nr. 4 / 9. 4. 1970

Leerversuch:

EEG Regelrechtes Ruhe-Enzephalogramm, überwiegend mit Frequenzen von 4 - 7 c/s, aber auch vereinzelten δ-Wellen um 3 c/s und eingestreuten schnelleren Frequenzen von 15 c/s. Die Spannung lag im Bereich von 20 - 50 µV. Sehr selten waren spontane Spindeln angedeutet. Während der Rotation und in der Phase des postrotatorischen Nystagmus ist keine merkliche Änderung gegenüber dem Ruherhythmus zu verzeichnen.

perN Der perrotatorische Nystagmus begann wie üblich nach einer instabilen Anfangsphase von 1 - 2,5 Sekunden Dauer, einer Amplitude von 800 µV und einer Schlagfrequenz von 3/sec. Zum Ende der Drehung hin veränderte sich sowohl die Schlagfrequenz als auch die Amplitude sukzessiv. Unmittelbar vor dem Stop lag die Frequenz bei 2/sec un die Ausschlaghöhe bei 200 µV.

pN Der postrotatorische Nystagmus setzte in allen Fällen schlagartig nach Beendigung der positiven Beschleunigung ein. Die Amplitude betrug unmittelbar am Anfang 700 µV, die Frequenz 3/sec. Nachdem sich Amplitude und Frequenz kontinuierlich verkleinert hatten, wurde im Bereich des Mittelwertes noch eine Amplitude von durchschnittlich 200 µV und eine Frequenz von 2/sec registriert. Die Dauer des pN lag im Mittel bei 5,1 ± 0,7 sec.

EKG Die Frequenz betrug in Ruhe 270/min. Während der Rotation erhöhte sie sich auf 300/min.

Tabelle:

pN sec

5,25	7,00	5,25	6,00	5,00	5,50	4,75	4,75
6,00	5,00	5,25	5,25	6,00	5,00	4,00	4,50
4,75	4,75	5,25	4,00	5,50	5,00	4,00	5,00
5,25	4,00	6,50	5,25				

$\bar{x}$ = 5,1 ± 0,7 sec

Pentazocin:

9 mg Pentazocin wurden in 37 Sekunden i. v. injiziert.

EEG Während der Injektion traten einige Spindelgruppen und gehäuft große träge Wellen um 2 - 3 c/s auf. Die Spindeltätigkeit verstärkte sich bis zur 9. Minute post injectionem und blieb dann bis zum Beobachtungsschluß konstant. Während der Rotationen wurden die Spindeln unterdrückt.

pD Bemerkenswert war bei diesem Tier die postrotatorische Desynchronisationszeit im EEG, die hier ungewöhnlich lang war und nach keiner von insgesamt 61 Drehungen unter dem Wert des pN lag oder auch

nur mit ihm übereinstimmte. Die mittlere Dauer der pD betrug 9,7 ± 1,0 sec.

perN Der perrotatorische Nystagmus verhielt sich in seinem Anfangsteil wie im Leerversuch. Nur die Amplitude verminderte sich nicht so rapide und war noch am Ende der Drehung mit 500 - 700 µV zu registrieren (im Leerversuch nur 200 µV).

pN Der postrotatorische Nystagmus verlief nicht so regelrecht wie im Leerversuch. Er bot insgesamt ein etwas unruhiges Bild. Nach 11 negativen Beschleunigungen (von insgesamt 61) begann der pN erst nach einer instabilen Anfangsphase von 2 - 3 Sekunden Dauer, um danach dann regelrecht abzulaufen. Nach 20 Rotationen begann der pN schlagartig, setzte aber nach etwa 3 Sekunden aus, blieb ca. 2 Sekunden nicht registrierbar und lief danach wie gewohnt zu Ende. Die übrigen (30) vestibulären Reizantworten (Nystagmus) auf den Stop liefen der Norm entsprechend ab. Die mittlere Dauer betrug 6,4 ± 1,0 sec und lag signifikant über der des Leerversuches ($p < 0,001$).

EKG Während der Injektion war der Herzrhythmus für kurze Zeit unregelmäßig, normalisierte sich aber etwa 1/2 Minute nach Injektionsende. In der Ruhephase betrug die Frequenz 260/min. Während der Rotation erhöhte sie sich auf 300/min.

4 / 9.4.1970 · pN und pD nach PENTAZOCIN

min p injekt	pN [sec]	pD [sec]	min p injekt	pN [sec]	pD [sec]	min p injekt	pN [sec]	pD [sec]	min p injekt	pN [sec]	pD [sec]
½	4,5	7,5	8½	6,5	10,75	16½	7,5	9	24½	4,5	9,5
1	5,25	8,5	9	8	14	17	8	11	25	6	7
1½	5,25	8	9½	6	8,5	17½	7	7,75	25½	6	10,5
2	5	9	10	6,75	10	18	6,25	8,25	26	5	8,25
2½	5	8	10½	7	7,5	18½	7,25	9,75	26½	5,75	12
3	5,5	11	11	6,5	9,5	19	7,25	8,5	27	6,25	9,5
3½	5,75	9	11½	8	9,75	19½	7	7,5	27½		
4	5,25	8,5	12	6,5	7,5	20	7,5	9,5	28	5,5	6,25
4½	6		12½	8,25	11	20½	7	10,5	28½	8	8,5
5	6	9,75	13	8,5	11,5	21	7	10	29	8	11,5
5½	0,75	9,25	13½	7,25	10,75	21½	6	10	29½	7	12,25
6	6	7	14	6	9	22	6,5	10,25	30	5	9
6½	6	8,75	14½	7,75	9	22½	6,5	15,5	30½	5	
7	6,25	8	15	7,25	10	23	6	10	31	5	14,5
7½	8	10,75	15½	6,5	12	23½	6	9	31½	5	15,5
8	5,75	8	16	6	8	24			32		

pN : $\bar{x}$ = 6,4 ± 1,0 sec
pD : $\bar{x}$ = 9,7 ± 1,9 sec

Zusammenfassung der Versuchsgruppe 6.5.

Leerversuch:

EEG Der Grundrhythmus war bei allen 5 Tieren normal. 3 Tiere zeigten spontan außerdem Spindelbildungen, die sich durch die Rotation weitgehend unterdrücken ließen. Die Spannung lag zwischen 20 und 100 µV. Nur einmal wurde als obere Grenze eine Spannung von 200 µV erreicht.

perN Der perrotatorische Nystagmus setzte ohne sichtbare Latenz, unmittelbar mit dem Beginn der positiven Beschleunigung ein. Zumeist hatte der perN eine instabile Anfangsphase von 1 - 2, maximal 3 Sekunden Dauer. Die anfängliche Ausschlaghöhe erreichte Werte zwischen 700 µV bis 1 mV. Die Frequenz lag anfangs bei 2 - 3/sec. Am Ende des perN verkleinerte sich die Spannung auf 100 - 400 µV. Die Frequenz blieb in 3 Fällen konstant, in 2 Fällen reduzierte sie sich am Ende der Drehung auf 2/sec.

pN In allen Fällen begann der postrotatorische Nystagmus unmittelbar nach dem Stop und hatte bei 2 Tieren instabile Anfangsphasen von 2 - 3 Sekunden Dauer. Bei 2 weiteren Tieren setzte der pN erst nach einer Latenzverzögerung von maximal 3 Sekunden ein. Bei 3 Tieren fanden sich singuläre Nachzuckungen. Am Beginn des pN lag die Spannung bei 300 - 700µV und die Schlagfolge bei 2 - 3/sec. Amplitude und auch Frequenz reduzierten sich zum Ende des pN hin sukzessiv und hatten schließlich noch eine Größe von 200 - 300 µV bzw. 2/sec.

EKG Die Ruhefrequenz wurde mit 240 - 300/min registriert. Die Herzfrequenz erhöhte sich während der Drehung immer.

Pentazocin:

Jedem Tier wurden 9 mg Pentazocin i. v. durchschnittlich innerhalb von 30 Sekunden injiziert.

EEG Unter den Injektionen kam es im EEG sofort zu Spindelbildungen und zu einer Zunahme der Frequenzen um 3 c/s. Bei den Tieren, die schon spontan Spindelaktivitäten zeigten, verstärkten sich diese. Dieses EEG wurde bis zum Beobachtungsschluß registriert. Der durch die positive Beschleunigung gesetzte Reiz verursachte eine teilweise Desynchronisation in Form der Unterdrückung der Spindeln, ohne die trägen Wellen zu inhibieren.

pD Die postrotatorische Desynchronisationsphase war bei 3 Tieren regelmäßig länger als der pN. In einem Fall war die pD sogar extrem groß, nämlich etwa doppelt so lang wie der pN. Die Dauer der pD eines Tieres

war von der 1. - 7. Minute post injectionem gleich der des pN, erniedrigte sich dann bis zur 14. Minute nach Pentazocin, um danach wieder der des postrotatorischen Nystagmus zu entsprechen. Ein anderes Tier hatte bis zur 7. Minute eine Desynchronisationsdauer unter der Länge des pN, danach gering über der des pN.

perN Der perrotatorische Nystagmus verhielt sich gleich dem im Leerversuch.

pN Schlagartig mit dem Ende der positiven Beschleunigung trat der postrotatorische Nystagmus in Erscheinung. In 2 Fällen hatte er eine instabile Anfangsphase. Einmal war das gesamte Bild des pN unruhiger als im Leerversuch, obwohl es generell schien, daß sich der pN nach Pentazocin stabilisierte. In 4 Fällen war der pN nach Pentazocin gegenüber dem Leerversuch signifikant verkürzt, nur bei einem Tier signifikant verlängert.

EKG Unter der Injektion wurde in 2 Fällen die Schlagfolge arrhythmisch, normalisierte sich aber schnell. Späterhin blieb das EKG relativ konstant.

Das Pentazocin hat im EEG einen ähnlichen hypnotischen Effekt wie das Fentanyl. Die dämpfende Wirkung auf den Nystagmus ist jedoch nicht so ausgesprochen. Es wurde lediglich eine Verkürzung, nie aber eine Auslöschung des pN beobachtet, während der perN unbeeinflußt blieb.

Diskussion

Die in der Literatur erwähnten Untersuchungen des experimentell erzeugten Drehnystagmus im Tierversuch (MONNIER und LAUE, LACHMANN et al., SCHAEFER et al.) wurden unter sehr unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt und lassen sich daher nur bedingt miteinander vergleichen. Deshalb sahen wir uns veranlasst, in einem ersten Teil zunächst die Gesetzmäßigkeiten zwischen der Dauer der Drehzeit und des postrotatorischen Nystagmus (pN) festzulegen - auf die KUBICKI und STÖLZEL beiläufig hingewiesen hatten -, um eine Grundlage zur Beurteilung von Veränderungen unter dem Einfluß von Pharmaka zu bekommen. Erst danach konnten wir praktisch die vestibuläre Reizprüfung als Test für den Effekt zentral wirksamer Analgetika aus der Reihe der synthetischen Alkaloide - in diesem Fall speziell des Fentanyl, Pentazocin und des Antidots Lorfan - einführen.

Beim Kaninchen wurden Analysen des vestibulären Drehnystagmus schon 1953 von MONNIER und LAUE durchgeführt. Sie waren in Bezug auf die Belastung der Versuchstiere äußerst zurückhaltend und verwandten relativ kleine Winkelgeschwindigkeiten ($90^{\circ}/s$), da sie höhere Geschwindigkeiten für unphysiologisch hielten. Außerdem warteten sie zwischen den einzelnen Drehungen mindestens 15 Minuten, um die Erregbarkeit des Vestibularapparates wieder auf die Ausgangslage zurückkehren zu lassen. Eine derart leichte Erschöpfbarkeit des Vestibularapparates, wie sie die beiden Autoren damit unterstellten, erschien uns schon allein vom funktionstheoretischen Aspekt her gesehen als recht zweifelhaft. Tatsächlich kommen doch hohe kurzdauernde Winkelbeschleunigungen - z.B. bei schnellen Kopfdrehungen - in der Natur häufig vor. Auch längere schnelle Winkel-

beschleunigungen liegen noch völlig in der Funktionsfähigkeit des vestibulo-motorischen Systems, wenn man allein an die Pirouetten der Eiskunstläufer denkt. Wir haben deshalb bewußt hohe Winkelbeschleunigungen von 360 - 540°/s in unseren Tierversuchen angewandt.

Außerdem war es unseren Ergebnissen nach auch nicht notwendig, Ruhezeiten von 15 Minuten und mehr einzulegen, wie MONNIER und LAUE es empfahlen, denn wir sahen bei Pausen von nur 5 - 10 Sekunden nach dem letzten Nystagmusschlag die gleichen pN-Zeiten wie aus der Ruhelage heraus.Der Vestibularapparat war bereits wenige Sekunden nach dem letzten Ausschlag des pN also wieder voll erregbar.

MONNIER und LAUE gaben als mittlere Dauer für den perrotatorischenNystagmus (perN) 15 und für den pN 5 Sekunden an. Unsere Untersuchungen erbrachten in diesem Punkt annähernd übereinstimmende Werte. Wir registrierten für den perN im Mittel eine Dauer von 12 Sekunden und für den pN, der individuell sehr stark variierte, im Extrem Werte zwischen 4 und 16 Sekunden. Der Mittelwert des pN aller Tiere betrug annähernd 10 Sekunden.

Übereinstimmend mit MONNIER und LAUE stellten wir außerdem fest, daß sich beim Kaninchen sehr unterschiedliche Nystagmusformen finden (siehe Abb. der Seiten 154-157),die sowohl intra- als auch interindividuell bestehen. Zumeist hatte bei unseren Tieren der perN eine schnellere Frequenz und höhere Amplitude als der pN (SCHAEFER et al. 1960). Darüber hinaus war der perN im Ablauf meist konstanter als der pN. Er setzte überwiegend sofort ein, d.h. ohne sichtbare Latenz (wobei hier unter Latenzen nur Verzögerungen verstanden werden sollen, die mit unserer Registriermethode erfassbar sind), hatte aber zu fast 50% eine instabile Anfangsphase von 1-2 Sekunden Dauer.

Ähnliche Variationen fanden sich auch beim pN, der manchmal um einige Sekunden verzögert einsetzte. Wir bezeichneten diese Strecke als "initiale Nystagmusinhibitionsphase" (Abb. Seite 157). Die Dauer der gesamten vestibulären Antwort wurde durch diese initiale Inhibition jedoch nicht geändert bzw. verschoben, wenn man die initiale Inhibition als Teil des pN betrachtet, denn der Nystagmus war in diesen Fällen praktisch um diesen Zeitabschnitt verkürzt (Gesamt pN = initiale Inhibition + pN). Die initiale Inhibitionsphase gehört demzufolge zum pN. Sie trat übrigens bei einigen Tieren gehäuft auf, während sie bei anderen praktisch ausblieb. Es besteht der Verdacht, daß es sich hier um individuelle, möglicherweise sogar um rassische Eigenheiten der Kaninchen handelt. Das zu verifizieren war uns im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht möglich.

Eine andere Variation des pN stellen die singulären Nachzuckungen dar, die bis zu maximal 6 Sekunden nach dem Ende eines pN bei bestimmten Tieren gehäuft auftraten (Abb. Seite 155). Diese Nachzuckungen in Form eines einzelnen Ausschlages waren stets richtungsgleich mit dem pN und können deshalb nicht etwa als frustrane Form eines PII interpretiert werden. Andererseits konnten wir aber bei unseren Tieren nie ein Äquivalent des beim Menschen als Ausdruck erhöhter zentraler Erregbarkeit beschriebenen P II finden. Die Möglichkeit, daß auch die singulären Nachzuckungen beim Kaninchen Ausdruck einer erhöhten zentralen Exzitabilität sind, muß jedoch in Rechnung gestellt werden.

KUBICKI und STÖLZEL vermuteten nun, daß zwischen der Drehdauer und der Dauer des pN eine bestimmte Relation bestehe. Sie verwandten zwar unsystematisch inkonstante Drehzeiten,

beobachteten aber eine Abhängigkeit der Dauer des pN von der Dauer des vestibulären Reizes. Dies ließ sich durch die vorliegenden Untersuchungen eindeutig bestätigen. Bei allen Tieren war unter Einbeziehung einer Individualkonstante eine erstaunlich genaue und jederzeit reproduzierbare mathematische Gesetzmässigkeit zu beobachten, der der pN bei verschiedener Reizdauer unterliegt. Diese Abhängigkeit des pN von der Drehdauer ließ sich am besten durch eine Tangenshyperbelfunktion ausdrücken (y = tanh x, siehe Abb. Seite 19). Dabei ist erstaunlich, daß trotz der relativ einfachen apparativen Mittel, die uns zur Verfügung standen, nur eine geringe Streuung der einzelnen Meßwerte festzustellen war (Abb. der Seiten 22-47). Auf jeden Fall lässt sich sagen, daß - entgegen der Variabilität der Nystagmusform - die Dauer des Nystagmus eine auffallend konstante biologische Größe darstellt und der Vestibularapparat mit äusserster Exaktheit reagiert. Der Mittelwert der kritischen pN-Werte aller Tiere lag bei 10,65 Sekunden (Tabelle 1, Seite 20). Unter Berücksichtigung der tierspezifischen Besonderheiten war zu ermitteln, daß der pN seine größte Änderung bei einer Drehdauer von etwa 10 Sekunden erfährt und sich dann schnell seinem kritischen Wert nähert. Für unsere nachfolgenden Versuche ist das insofern von Bedeutung, als sich der Wert von 10 Sekunden als Standarddrehdauer anbietet. Außerdem wurde durch diese Untersuchungen gesichert, daß der experimentell erzeugte Nystagmus - als isoliert darstellbarer Teil des vestibulo-motorischen Systems - wegen dieser konstanten Reproduzierbarkeit als Parameter für Funktionsprüfungen des ZNS sehr gut geeignet ist, nicht zuletzt für die Prüfung der zentralen Wirkung verschiedener pharmakologischer Substanzen.

Über die Wirkung der oben erwähnten synthetischen Opiate Fentanyl und Pentazocin auf das ZNS bestehen durchaus widersprüchliche Angaben. So haben beispielsweise KUBICKI und

STÖLZEL bei Fentanyl-Applikationen im wesentlichen einen dämpfenden Effekt - von ihnen als "hypnotische Komponente" des Fentanyls bezeichnet - gesehen, während NILSSON und INGVAR eine exzitatorische Wirkung in den Vordergrund stellten. Dem Pentazocin wiederum wurde von DE CASTRO und VIARS eine Morphin-antagonistische Komponente bescheinigt, obwohl es ein recht wirksames Analgetikum mit zentral dämpfender Wirkung ist.

Der analgetische Effekt ist neben der spasmolytischen Komponente die wichtigste Eigenschaft der Opiate. Er wird offensichtlich durch eine selektive Blockade von Schaltneuronen im lateralen Mittelhirn verursacht (McKENZIE und BEECHEY), denn während der Analgesie werden andere sensorische Qualitäten als der Schmerz weiterhin perzipiert. Dennoch kann die dämpfende Wirkung nicht auf ein derart kleines Areal begrenzt sein, wie es der mesenzephale Input zum Limbicus darstellt, sind doch gewisse dämpfende Effekte der Opiate auf entfernter liegende Areale (z.B. das Atemzentrum) schon bei therapeutischen Dosen als side-effects z.T. gefürchtet. Die schweren Störungen im Morphin-Koma sollen dabei garnicht in Erwähnung gezogen werden. Neben dämpfenden existieren in bestimmten Phasen der Applikation auch erregende Wirkungen auf das ZNS (z.B. auf das Brechzentrum, oder das Vagus- und Okulomotorenzentrum etwa in Form von Tonussteigerungen im Darm, Bradykardie und Miosis etc. (KUSCHINSKY und LÜLLMANN)).

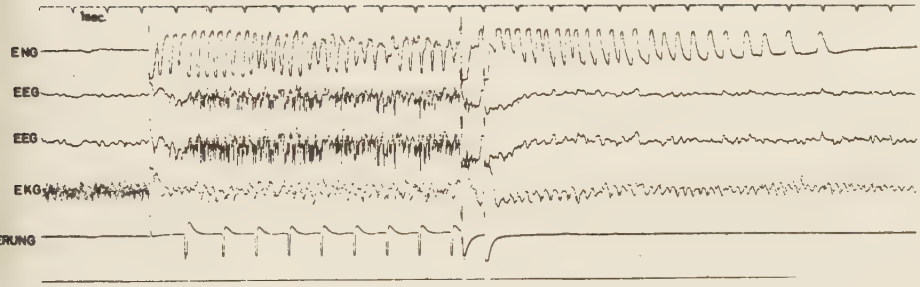
Das Fentanyl (N-2-Phenaethyl-4-N-Propionyl-anilino-piperidin) ist ein synthetisches Morphinderivat mit teils morphinähnlichen teils gegensätzlichen Wirkungen (STÖCKER). Seine wichtigste Eigenschaft ist der sehr starke, aber nur relativ kurz anhaltende analgetische Effekt. Neben der Analgesie wirken sich unmittelbar nach der Anflutung offensichtlich aber auch andere dämpfende Eigenschaften des Fentanyls auf das ZNS aus.

Beim Menschen beobachteten DE CASTRO und MUNDELEER schon 1962 nach Fentanyl-Applikation eine δ-Periode im EEG. Diese δ-Aktivität wurden von KUBICKI et al. als Folge einer Dämpfung ausgedehnter Abschnitte vor allem im Mesenzephalon, insbesondere des ARS angesehen und dieser Abschnitt als hypnotische Phase der folgenden vorwiegend analgetischen gegenübergestellt, in der sich ein außerordentlich frequenzstabiler α-Rhythmus vorfindet, der durch afferente Reize nicht modulierbar ist (NILSSON und INGVAR). Aus letzterem ist zu schließen, daß in dieser Phase eine Umschaltung afferenter Reize im Mesenzephalon nicht möglich ist, sowohl was die Übertragung von Reizen auf das ARS als auch die Umschaltung von Schmerzreizen vom Mittelhirn auf den Limbicus anbetrifft (McKENZIE und BEECHEY).

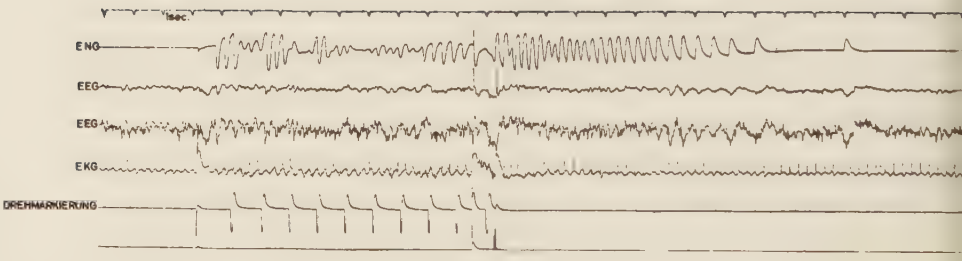
KUBICKI und STÖLZEL gingen tierexperimentell der hypnotischen Wirkung des Fentanyl der Anfangsphase nach und stellten fest, daß nach intravenöser Applikation von 0,075 bis 0,1 mg beim Kaninchen regelmäßig folgende Veränderungen zu registrieren waren:

1. Das EEG zeigte eine Tendenz zur Synchronisation in Form einer δ-Aktivität und Spindelbildungen.
2. Die somato-sensorisch evozierten kortikalen Potentiale boten erhebliche Latenzverzögerungen besonders der späten Komponenten des Komplexes, sowie eine Reduktion bzw. Auslöschung der Spitzen III und IV.

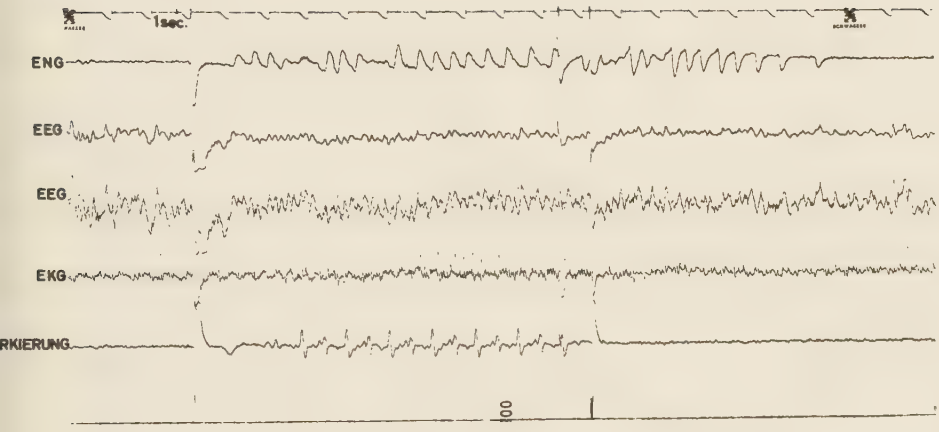
Um die 9.-11. Minute post injectionem kommt es dann zu einer spontanen, rapiden Erholung der Funktionen, schneller als unter Hexobarbital. Dieser Abschnitt wurde von den Autoren als "kritische Normalisierung" bezeichnet, weil bereits nach etwa 2 Minuten sowohl die elektroenzephalographische Grundaktivität, als auch die Latenzen und die Ausprägung der einzelnen Gipfel des somato-sensorisch evozierten kortikalen Komplexes keine signifikanten Abweichungen mehr von der Norm aufwiesen.



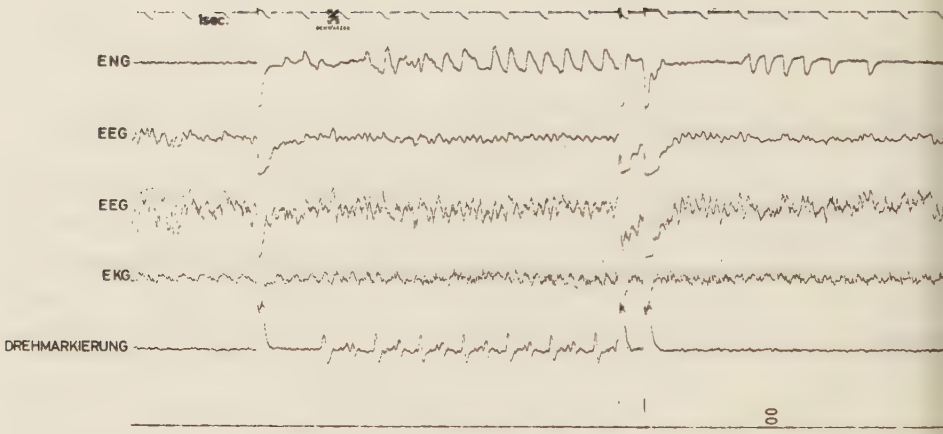
Beispiel für einen normalen perN und pN. Bei Beginn der positiven Beschleunigung setzt der perN und beim Stop (2. Schaltartefakt), also bei Beginn der negativen Beschleunigung, der pN sofort ein. Beachte außerdem die sukzessive Verlangsamung der Schlagfrequenz des pN.



Muster eines unregelmässig ablaufenden perN. Der pN setzt dagegen unmittelbar ein und verläuft regelrecht, zeigt aber etwa 3 Sekunden nach dem Ende noch einen typischen singulären Nachschlag, wie man ihn häufiger beobachten kann.



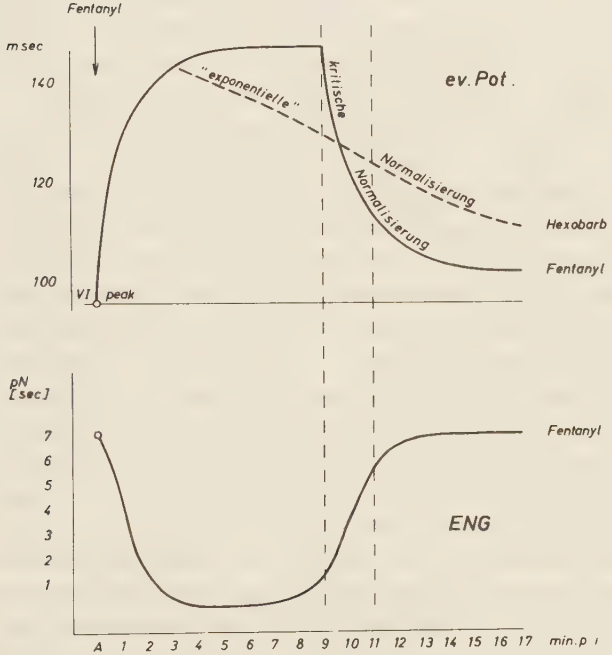
Beispiel für einen pN mit instabiler Anfangsphase bei insgesamt normaler Dauer. Auch der perN verläuft in diesem Fall unregelmässig.



Wiederholung des Musters des pN mit sogenannter "initialer Inhibitionsphase", die hier etwa 2 Sekunden anhält. Danach normaler Verlauf des pN. Inhibitionsphase plus Nystagmus entsprechen der üblichen Dauer des pN.

Zentrale Dämpfung und spontane Normalisierung nach Fentanyl i.v.

im somato-sens. evozierten corticalen Potential und ENG [Kaninchen]



Vergleich des Verhaltens des somato-sensorisch evozierten kortikalen Potentials (peak VI) und des ENG unter Fentanyl. Der inhibitorische Effekt drückt sich beim evozierten Potential als Latenzverzögerung und beim ENG als Auslöschung des pN aus. Die "kritische Normalisierung" findet beim ENG und evozierten Potential zur gleichen Zeit statt.
(Darstellung in Anlehnung an eine Abb. von KUBICKI und STÖLZEL)

Eine der Hauptfragen war es nun, wie sich die vestibulomotorische Funktion, registriert als Elektronystagmogramm (ENG) unter den gleichen Bedingungen verhält. Es zeigte sich, daß der Parameter ENG im gleichen Zeitmaß den inhibitorischen Einflüssen des Fentanyls unterlag wie EEG und evoziertes kortikales Potential und sich auch im gleichen Augenblick "kritisch" normalisierte (Abb. Seite 158). Allerdings normalisierte sich die Dauer des pN eher als die Form, denn bis zur 20. Minute nach der Fentanylapplikation waren noch Varianten in Form eines Pendelnystagmus zu registrieren.

In der hypnotischen Phase ergaben sich noch einige Nuancierungen. In der ersten Minute nach der Fentanylapplikation war der Reiz der positiven Beschleunigung in der Lage, die Spindelbildungen im EEG im Sinne eines "Aktivierungseffektes" vorübergehend zu unterdrücken, kurz vor der kritischen Normalisierung dagegen über die ganze Drehzeit. Entsprechend war der Desynchronisationseffekt, d.h. die Unterdrückung der δ-Wellen und Spindeln bei negativer Beschleunigung zunächst nur kurz (über 1-2 Sekunden), später länger, und zwar entsprechend der Dauer des pN.

Das Verhalten des ENG unter Fentanyl lässt erkennen, daß nicht nur mesenzephale, sondern auch noch pontine Strukturen den dämpfenden Effekten unterliegen, was insofern bemerkenswert ist, als medulläre Funktionen wie der Muskeltonus keine wesentlichen Zeichen einer Änderung erkennen lässt (fehlender head drop).

Neben den dämpfenden Effekten wurden dem Fentanyl auch exzitatorische zugeschrieben. INGVAR und NILSSON vermuteten. daß eine sog. hypnotische Phase nach Fentanyl überhaupt nur dann aufträte, wenn der Hirnstamm zusätzlich gedämpft würde, z.B. durch Droperidol(R), Barbiturate oder im Tierversuch

durch einen cerveau-isolé-Schnitt. Diese Vermutung kann durch unsere Beobachtungen nicht bestätigt werden, da die hypnotische Phase eindeutig allein durch Fentanyl auszulösen ist.

An exzitatorischen Phänomenen beschrieben die schwedischen Autoren im wesentlichen

eine Vermehrung der Hirndurchblutung,
einen Anstieg der mittleren EEG-Frequenz und
das Auftreten sogenannter epileptischer Muster.

Daneben vermerkten KUBICKI und STÖLZEL als exzitatorisches Phänomen eine Nystagmusverlängerung, und zwar

1. eine "initiale", die kurzfristig unmittelbar nach der Fentanylapplikation sichtbar wird, und das drei- bis vierfache des Normalwertes erreichen kann, und
2. eine "sekundäre", länger anhaltende, aber weniger extreme Verlängerung des pN im Anschluss an die kritische Normalisierung.

Da INGVAR und NILSSON keine δ-Muster erwähnten, muß bedacht werden, daß die von ihnen beobachteten exzitatorischen Phänomene, so wie die sekundäre Nystagmusverlängerung, ein Merkmal der analgetischen Phase des Fentanyls sind.

Sowohl die initialen als auch die sekundären Verlängerungen des pN treten aber bei weitem nicht so regelmässig und eindeutig auf, wie KUBICKI und STÖLZEL es beschrieben. Wir sahen bei den fünf reinen Fentanylversuchen lediglich einmal eine initiale Nystagmusverlängerung - sekundäre fanden sich zwar viermal, meist jedoch ohne signifikante Überschreitung des Ausgangswertes. Immerhin stärken die Befunde die Vermutung, daß exzitatorische Phänomene im wesentlichen erst im Anschluss an die hypnotische Phase, also nach der kritischen Normalisierung, bzw. bei unterschwelligen Dosierungen zu erwarten sind.

Daß Lorfan auch die vestibulo-motorische Dämpfung durch das Fentanyl aufheben würde, war zu erwarten. Dennoch soll hier kurz angemerkt werden, daß diese Auslöschung nicht immer vollständig war. Nur viermal trat eine Rückführung des pN auf den Ausgangswert ein. Zweimal war der Effekt unzureichend und der pN blieb - obwohl schlagartig wieder zu registrieren - signifikant ($p<0,001$) unter dem Wert der Ausgangslage. In keinem Fall sahen wir jedoch auch nur den Ansatz zu einer exzitatorischen Verlängerung des pN.

Pentazocin nun (2-Dimethylallyl-5,9-Dimethyl-2-Hydroxybenzomorphan) hat etwa ein Viertel der Morphinwirkung und zeigt ähnliche, wenn auch ungleich geringere Nebeneffekte. Wesentlich ist vor allem, daß es praktisch keine Sucht hervorruft. Da DeCASTRO und VIARS dem Pentazocin sowohl zentral dämpfende, als auch Morphin-antagonistische Eigenschaften bescheinigten, erschien es interessant, zu untersuchen, wie es

1. allein appliziert auf die Funktionen EEG und Nystagmus einwirkt und
2. welchen Einfluss es auf das Fentanyl-bedingte Bild der hypnotischen Phase ausübt.

Die Latenzverzögerung im somato-sensorisch evozierten kortikalen Potential jedenfalls wird vom Pentazocin abgebaut. Anders als beim Lorfan wird jedoch keine Normalisierung erzielt, sondern eine völlige Veränderung des evozierten Komplexes in Form einer Amplitudenverminderung und Latenzverkürzung über die Ausgangslage hinaus (KUBICKI und STÖLZEL).

In einer gesonderten Versuchsgruppe wurde deshalb zunächst Pentazocin allein verabreicht. Den fünf Tieren dieser Gruppe wurde einheitlich 9 mg intravenös, aber protrahiert über etwa 30 Sekunden injiziert. Im EEG traten noch während der Injektion δ-Wellen und Spindelbildungen auf, doch war dieses Muster nie so massiv ausgebildet wie unter Fentanyl, sowohl was die Spindelbildungen als auch die langsamen Frequenzen betrifft.

Die vestibuläre Reizantwort (pN) wurde unter dieser Dosierung zwar in vier von fünf Fällen signifikant verkürzt, nie aber wie unter Fentanyl ausgelöscht. In einem Fall war sogar der pN signifikant länger als im Leerversuch. Der perN blieb praktisch unverändert. Pentazocin verursacht also in dieser Dosierung überwiegend eine leichte Dämpfung der vestibulomotorischen Funktion, gelegentlich aber auch eine leichte Exzitation. 9 mg Pentazocin und eine Injektionsdauer von 30 Sekunden stellen offensichtlich den Grenzbereich für die Entfaltung der dämpfenden Eigenschaften dar. Die lange Injektionsdauer empfielt sich wegen der exzitatorischen Eigenschaften des Pentazocin, die im Kaninchenversuch wegen des geringen Verdünnungseffektes über den Kreislauf leicht zu generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfällen führen können. Zudem kommt es aus den gleichen Gründen zu Herzrhythmusstörungen und Extrasystolie - wie übrigens auch unter Fentanyl.

Um nicht durch unterschwellige Dosierungen die dämpfenden Eigenschaften des Pentazocins zu unterlaufen und die exzitatorischen zu favorisieren, haben wir bei den folgenden Fentanyl-Pentazocin-Versuchen höhere Dosen von 15-21 mg/Tier verwandt.

Der voll ausgeprägte Fentanyl-Effekt, so wie er um die zweite Minute post injectionem herum besteht, liess sich durch Pentazocin weitestgehend auslöschen.

Im EEG verschwanden noch während der protrahierten Injektion des Pentazocins sowohl die langsamen Komponenten (δ-Wellen) als auch die Spindeln. Dieser Effekt hielt sich jedoch überwiegend nur kurzfristig, manchmal nicht einmal eine Minute, und machte erneut einer Spindeltätigkeit Platz, die jedoch nicht so stark ausgeprägt war wie unter Fentanyl. Auch die langsamen Wellen waren, was Spannung und Häufigkeit anbetrifft,

wesentlich schwächer. Durch positive Beschleunigungen liessen sich die Pentazocin-Spindeln weitgehend unterdrücken. Bei drei der fünf Tiere traten eine Minute nach Injektionsende generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle auf.

Bereits eine halbe Minute nach Pentazocin-Injektion waren auch perN und pN wieder auszulösen. Beide Nystagmusformen zeigten bei normaler Frequenz jedoch zunächst geringere Amplituden. Die volle Normalisierung des perN trat erst nach 4 - 17 Minuten ein. Der pN war überwiegend signifikant gegenüber der Ausgangslage verlängert, blieb es aber nur bei einem Tier über den ganzen Versuch hin (30 Minuten). Im übrigen sank er nach etwa 10 Minuten wieder zur Norm ab oder verkürzte sich gegenüber der Ausgangslage.

Pentazocin hebt also die Fentanyl-bedingten inhibitorischen Effekte in der Tat auf, wobei mit steigender Dosis über mehrere Minuten anhaltende exzitatorische Verlängerungen des pN zu registrieren sind.Analog sahen KUBICKI und STÖLZEL auch beim somato-sensorisch evozierten kortikalen Potential eine unmittelbare Aufhebung der Latenzverzögerungen. Wie bei unseren Versuchen fanden sich jedoch - im Gegensatz zum Lorfan-Effekt - keine Normalisierungen, sondern exzitatorische Effekte, beim evozierten Potential in Form exzessiver Latenzverkürzungen. Am wenigsten wirkte sich die Fentanyl-antagonistische Komponente des Pentazocin offensichtlich beim Grundrhythmus des EEG aus. Vorübergehende Frequenzsteigerungen gegenüber der Ausgangslage sind allerdings nicht ganz auszuschliessen. Sie bewegen sich jedoch in einem Rahmen, der ohne automatische Frequenzanalyse nicht zu berechnen ist.

Fentanyl entfaltet also in der sogenannten hypnotischen Phase in ausgedehnten Abschnitten des Hirnstammes eine inhibitorische Wirkung, wobei nicht nur mesenzephale Areale betroffen werden (δ-Wellen und Spindelbildungen im EEG), sondern auch dienzephale (Latenzverzögerungen beim evozierten Potential) wie pontine Funktionen (Auslöschung von perN und pN) involviert sind. Gegenüber dieser Situation zeigt Pentazocin eine eindeutig antagonistische Wirkung. Im Gegensatz zum Lorfan schwenkt die Aufhebung der Fentanyl-bedingten Inhibition jedoch in eine Exzitation über.

In den einzelnen Ebenen stellt sich der weitere Verlauf jedoch unterschiedlich dar. Am längsten bestehen die exzitatorischen Effekte bei den dienzephalen Parametern, denn die Normalisierung des evozierten Potentials ist oft erst nach einer halben Stunde abgeschlossen. Erneute Latenzverzögerungen waren auch bis zu einer Stunde danach nicht zu beobachten (KUBICKI und STÖLZEL). Dagegen verschwinden die exzitatorischen Effekte auf der pontinen Ebene meist nach etwa 10 Minuten und eine signifikante Pentazocin-bedingte zweite Dämpfung lässt sich gelegentlich registrieren.

Demgegenüber ist der Fentanyl-antagonistische Effekt im mesenzephalen Bereich nur als flüchtig zu bezeichnen, denn die Spindelbildungen und Frequenzverlangsamungen stellen sich, wenn auch nicht in so ausgeprägten Masse wie unter Fentanyl, auch nach Pentazocin oft bereits wieder innerhalb der ersten Minute nach der Injektion ein. Das legt den Schluss nahe, daß Pentazocin auf ein wesentlich umschriebeneres Areal inhibitorisch wirkt als Fentanyl, nämlich im wesentlichen nur auf das Mittelhirn. Das könnte erklären, warum beim Pentazocin neben der Analgesie nur eine gewisse Müdigkeit in Rechnung zu stellen ist, während andere Nebeneffekte praktisch zu vernachlässigen sind.

Zusammenfassung

Der experimentell erzeugte Drehnystagmus weist eine konstante Reproduzierbarkeit auf. In einem bestimmten Bereich besteht eine gesetzmässige Abhängigkeit zwischen der Dauer des postrotatorischen Nystagmus und der Drehdauer, die in einer Tangenshyperbelfunktion auszudrücken ist.

Der postrotatorische Nystagmus des Leerversuches kann einige Variationen aufweisen.
1. Eine instabile Anfangsphase.
2. Ein verzögertes Einsetzen mit Latenzen von 1-3 Sekunden.
3. Singuläre Nachzuckungen.

Fentanyl löscht bei intravenöser Applikation von 0,075 - 0,1 mg sowohl den per- als auch den postrotatorischen Nystagmus aus. Initiale exzitatorische Verlängerungen des pN wurden nur in einem Drittel der Fälle beobachtet, sekundäre, nach dem Abflauen des dämpfenden Fentanyl-Effektes, in 80%.

Im EEG traten in der ersten Minute nach Fentanylapplikation Spindelbildungen und δ-Wellen auf. Positive und negative Beschleunigungen verursachten kurzfristige Desynchronisationen im EEG.

Zwischen der 9.-11. Minute nach der Fentanylapplikation erfolgte eine spontane und rapide Normalisierung (kritische Normalisierung).

Lorfan hebt die hypnotische Komponente des Fentanyls unmittelbar auf.

Pentazocin hat den gleichen Effekt, zeigt aber dosisabhängig (bei mehr als 15 mg) stärkere exzitatorische Wirkungen, vor allem signifikante Verlängerungen des postrotatorischen Nystagmus. Wegen der stark exzitatorischen Wirkung muss

Pentazocin im Kaninchenversuch bei intravenöser Applikation protrahiert über 30 Sekunden verabreicht werden.

Nach der exzitatorischen Phase kommt auch beim Pentazocin im EEG eine gewisse hypnotische Komponente in Form von Spindelbildungen und Frequenzverlangsamungen zur Darstellung, jedoch bei weitem nicht so ausgeprägt wie unter Fentanyl. Auch der postrotatorische Nystagmus verkürzte sich nach der exzitatorischen Verlängerung wieder gegenüber der Ausgangslage, in einigen Fällen sogar signifikant. Er wurde jedoch nie ausgelöscht.

Literaturverzeichnis

ADAMS, A. — Struktur und Funktion des optisch-vestibulären Systems. Fortschr. Neurol. Psychiat. 28, 205 (1960)

ASCHAN, G., M. BERGSTEDT and J. STAHLE — Nystagmography. Acta Oto-Laryngologica, Supplementum 129 (1956)

CORSSEN, G., E.F. DOMINO and R.B. SWEET — Neuroleptanalgesia and Anesthesia. Current Researches Vol. 43, No. 6 (1964)

DE CASTRO, J. and D. MUNDELEER — Dehydrobenzperidol et Phentanyl. Deux anesthésiques nouveaux qui apportent de nouvelles possibilités à la neuroleptanalgésie. Congrès Européen d'Anesthésiologie à Vienne 1962

DE CASTRO, J. und D. MUNDELEER — Einige Bemerkungen über den Ansatzpunkt der Anaesthetica, insbesondere der NLA. Symposium über Neuroleptanalgesie, Wien 1962, S. 57 - 58

DE CASTRO, J. et P. VIARS — Utilisation pratique des analgésiques centraux en anesthésie et réanimation. Ars medici, Vol. 23, Juin 1968

DECHER, H. und S. RAUCH — Physiologie und Pathophysiologie des Vestibularisapparates (Synoptische Darstellung). HNO-Klinik Universität Bonn

EIGLER, G. — Ohren-, Nasen-, Rachen- und Kehlkopfkrankheiten. Verlag Walter de Gruyter, Berlin 1962

FLÜGEL, F. und D. SOYKA — Über den Einfluß von Neuroleptica und Schlafmitteln auf das optisch-vestibuläre System. Nervenarzt 34, 506 (1963)

FREEMAN, J. and D. H. INGVAR — Effects of fentanyl on cerebral cortical blood flow and EEG in the cat. Acta Anaesth. Scand. 5, 381 (1967)

FRIEDMANN, G. — The judgement of the visual vertical and horizontal with peripheral and central vestibular lesions Brain 93, 313 - 328 (1970)

FRENZEL, H. — Zur Systematik, Klinik und Untersuchungstechnik der Vestibularisstörungen Springer-Verlag, Berlin 1961

GAUSS, F.G. und H.H. GOBBIN — Vierstellige logarithmische und trigometrische Tafeln Verlag Konrad Wittwer, Stuttgart 1969

GEIGY — Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage J.R. Geigy A.G., Pharma, Basel

GIURGEA, C., F. MOYERSOONS and A. van der AUWERA — Local effect of chemical transmitters on the diencephalic nystagmogenic area XXII International Congress of physiological Sciences, Brussels, Belgium

GROSSE-BROCKHOFF,F., H. KRAUSS und W. v. BRÜNN — Die Neuroleptanalgesie Dtsch. Med. Wochenschrift 16, 721 - 725 (1965)

HAAS, J., ST.KUBICKI und R. STÖLZEL — Der Fentanyl-antagonistische Effekt des Pentazocin in EEG, ENG und evozierten corticalen Potentialen. Gemeinsame Jahrestagung der Österreichischen und Ungarischen EEG-Gesellschaft, Wien 23. - 25. 10. 1970

HALLEN, O. — Der Nystagmus als Funktion und Symptom Dtsch. Med. Welt 7, 245 - 249 (1970)

HOLST, E. — Die Tätigkeit des Statolithenapparates im Wirbeltierlabyrinth Naturwiss. 37, 265 (1950)

INGVAR, D. H. and E. NILSSON — Central nervous effects of neuroleptanalgesia as induced by Haloperidol and Phenoperidine Acta Anaesth. Scand. 5, 85 - 88 (1961)

JUNG, R. — Einführung in die Elektronystagmographie Handbuch der Inneren Medizin Abt. Neurologie V Band 1 Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953

JUNG, R. — Elektroencephalographische Korrelate von Bewußtseinsveränderungen. I. Tierexperimentelle Grundlagen und EEG-Untersuchungen bei Bewußtseinsveränderungen des Menschen ohne neurologische Erkrankungen. 1. Congr. Internat. Sci. Neurol. 2, 148 - 179 (1957)

KEIDEL, W. D. — Lehrbuch der Physiologie Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967

KORNHUBER, H. H. — Zur Beurteilung von Elektronystagmogrammen Simposio di elettronistagmografia Padova, 29 - 30 Agosto 1961

KUBICKI, ST. und P. ZADECK — EEG-Veränderungen durch Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Bd. 9, 44 - 49, Springer, Berlin, Heidelberg, New York

KUBICKI, ST. — EEG-Veränderungen durch Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 18, 37 - 42 (1966)

KUBICKI, ST. und R. STÖLZEL — Neurophysiologische Untersuchungen über den Einfluß von Fentanyl Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, S. 32 - 39 (1967)

KUBICKI, ST., R. STÖLZEL, I. OTTEN und J. HAAS — Exzitatorische und inhibitorische Phänomene am Zentralnervensystem, verursacht durch Fentanyl 4. Neuroleptanalgesie-Symposium Bremen 1968 im Druck

KUBICKI, ST., R. STÖLZEL, W. GÖTZE und K. PISCOL — Latenzzeit-Verzögerungen somato-sensorisch evozierter corticaler Potentiale unter der Einwirkung des Analgetikums Fentanyl im Druck

KUBICKI, ST. and R. STÖLZEL — The "narcotic" component of Fentanyl Anesthésie vigile et subvigile Vol. 1, Tome III, Juin 1970

KUBICKI, ST., R. STÖLZEL, E. TILLEY und J. HAAS — Der Fentanyl-antagonistische Effekt des Pentazocin im Spiegel elektroneurophysiologischer Untersuchungen. 3. Europäischer Kongreß für Anaesthesiologie, Prag 31. 8. bis 4. 9. 1970

KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN — Lehrbuch der Pharmakologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964

LACHMANN, J., F. BERMANN and M. MONNIER — Central nystagmus elicited by stimulation of the mesodiencephalon in the rabbit
Amer. J. of Physiolog. 193, 328 - 334 (1958)

LACHMANN, J., F. BERGMANN, J. WEINMANN and A. WELNER — Central nystagmus. II. Relationship between central and labyrinthine nystagmus.
Amer. J. of Physiolog. 195, 267 - 270 (1958)

LONGO, Y. G. — Electroencephalographie atlas for pharmacological research
Elsevier Publishing Company Amsterdam-New York 1962

MIFKA, P. und E. SCHERZER — Klinik und elektronystagmographische Diagnostik traumatischer Hirnstammläsionen
Wiener Med. Wschr. 112, 871 - 873 (1962)

MONNIER, M. und H. LAUE — Technik der Elektronystagmographie zur Analyse des vestibulären Drehnystagmus beim Tier
Arch. exper. Path. Pharmak. 217, 82 - 90 (1953)

MONNIER, M. und H. GANGLOFF — Atlas für sterotaktische Hirnversuche am wachen Kaninchen.
Elsevier publishing Company Amsterdam-London-New York-Princeton 1961

NILSSON, E. and D.H. INGVAR — Cerebral blood flow during neuroleptanalgesia in the cat
Acta Anaesth. Scand. 10, 47 - 54 (1966)

NILSSON, E. and D. H. INGVAR — EEG findings in neuroleptanalgesia
Acta Anaesth. Scand. 11, 121 - 127 (1967)

POECK, K. — Die Formatio reticularis des Hirnstammes (Physiologie und Klinik)
Der Nervenarzt 7, 289 - 298 (1959)

REIN, H. und M. SCHNEIDER — Physiologie des Menschen
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960

ROTTMANN, K. — MATHEMATISCHE FUNKTIONSTAFELN
Hochschultaschenbücher-Verlag, Mannheim 1959

SCHAEFER, J. und ST. KUBICKI
Über eine vereinfachte Methodik epiduraler Ableitungen im Tierversuch unter Berücksichtigung histo-pathologischer Untersuchungen
Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin
Bd. 127, 22 - 29 (1956)

SCHAEFER, J. und ST. KUBICKI
Zur Ableitung von EEG (EKG und Augennystagmus) bei Drehbewegungen
Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin
Bd. 128, 50 - 54 (1956)

SCHAEFER, J., ST. KUBICKI und J. PLEIGER
Einfluß von anhaltenden, kreisförmigen, positiven und negativen Beschleunigungen auf EEG, EKG und Augennystagmus des Meerschweinchens unter Berücksichtigung histologischer Untersuchungen der zentralen vestibulären Kerngebiete.
Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin
Bd. 133, 401 - 409 (1960)

SCHOTT, D., G. KÖPPEN und K. P. SCHAEFER
Optokinetischer und vestibulärer Ohrnystagmus bei Kaninchen
Zbl. Neurolog. u. Psychiatr. Bd. 194, (1969)

SOYKA, D.
Elektronystagmographische Untersuchungen über den Effekt von Neuroleptika und anderen zentral wirksamen Pharmaka auf das optisch vestibuläre System
Arzneimittelforschung 14, 1182 - 1186 (1964)

SOYKA, D.
Medikamenteneffekte im Elektronystagmogramm.
EEG-Kongreß Stuttgart 1964

SOYKA, D.
Die Wirkung von Psychopharmaka und anderen zentral wirksamen Substanzen auf den experimentellen Nystagmus
Fortschr. d. Neurologie-Psychiat. 36, 526 (1968)

SOYKA, D.
Zur Variabilität des experimentellen Nystagmus bei Verlaufsuntersuchungen gesunder Probanden unter dem Einfluß von Schlafentzug
Ztschr. EEG/EMG Band 1, Heft 3, 158 - 163 (1970)

STÖCKER, L. Narkose
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967

WALDEYER, A. Anatomie des Menschen, Band II
Walter de Gruyter-Verlag, Berlin 1950

McKENZIE, J. S. and N. R. BEECHEY The effects of morphine and pethidine on somatic evoked responses in the midbrain of the cat, and their relevance to analgesia
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 14, 501 - 519 (1962)

McKENZIE, J. S. The influence of morphine and pethidine on somatic evoked responses in the hippocampal formation of the cat
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 17, 428 - 431 (1964)

Meinen Dank möchte ich in erster Linie Herrn Professor Dr. Stölzel aussprechen, der mir bei der technischen Durchführung der Versuche außerordentlich hilfreich zur Seite stand. Zu danken ist für die Beratung in mathematischen Fragen Herrn Professor Dr. Ing. Sander - TU Berlin - und in Bezug auf die statistischen Berechnungen Herrn Professor Dr. Fuchs.

Lebenslauf

Am 29.9.1941 wurde ich als Tochter des Ingenieurs Rudolf Haas und seiner Ehefrau Martha, geb. Fischer, geboren.

1947 - 1955	5. Grundschule in Berlin-Weißensee
1955 - 1959	Johannes-R.-Becher-Oberschule in Berlin-Weißensee
1959 - 1961	Studium der Medizin an der Humboldt-Universität zu Berlin
Dez. 1961	Fortsetzung des Medizinstudiums an der Freien Universität Berlin
Nov. 1966	Ärztliche Prüfung an der FU Berlin
Dez. 1966 - Okt. 1967	Innere Abteilung des Immanuelkrankenhauses in Berlin-Wannsee
Dez. 1967 - März 1968	Neurologie und Psychiatrie im Sanatorium Hirsau
Juni 1968 - Sept. 1968	Chirurgische Abteilung des Bethanien-Krankenhauses
Okt. 1968 - Jan. 1969	Geburtshilflich-gynäkologische Abteilung im Waldkrankenhaus Spandau
Febr. 1969 - März 1969	Chirurgische Abteilung im Bethanien-Krankenhaus
1.4.1969	Approbation
April 1969 - Juli 1969	Pathologisches Institut im Städt. Krankenhaus Spandau
Aug. 1969 - März 197o	Chirurgische Abteilung des Bethanien-Krankenhauses

Seit dem 1.4.197o arbeite ich als wissenschaftliche Assistentin in der Abteilung für klinische Neurophysiologie im Krankenhaus Westend.